

Retrospektive Datenanalyse
zur Diagnostik und Therapie von malignen Speicheldrüsentumoren
und deren Auswirkung auf die Überlebenszeit

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Koch, Julia Vanessa
aus Castrop-Rauxel

Gießen 2018

Aus dem
Zentrum für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde,
unter der Leitung von Prof. Dr. Claus Wittekindt,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Claus Wittekindt
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Howaldt

Tag der Disputation: 03.12.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	5
2.1	Diagnostik und Klassifikation von Speicheldrüsentumoren	5
2.1.1	WHO Klassifikationen von 1991 und 2005	5
2.1.2	Die häufigsten histologischen Subtypen maligner epithelialer Speicheldrüsentumoren	6
2.1.2.1	Mukoepidermoidkarzinom	6
2.1.2.2	Adenokarzinom NOS	7
2.1.2.3	Adenoid-zystisches Karzinom	7
2.1.2.4	Azinuszellkarzinom	8
2.1.2.5	Plattenepithelkarzinom	8
2.2	Therapie maligner Speicheldrüsentumoren	9
2.2.1	Parotidektomie	9
2.2.2	Neckdissection	10
2.2.3	Adjuvante Strahlentherapie	11
2.2.4	Adjuvante Chemotherapie	11
2.3	Onkologisches Outcome	12
3	Material und Methoden	14
4	Ergebnisse	18
4.1	Alters- und Geschlechterverteilung im Gießener Kollektiv	19
4.2	Klassifikation maligner Speicheldrüsentumore im Gießener Kollektiv	20
4.2.1	WHO-Klassifikation	20
4.2.2	TNM-Klassifikation und UICC Stadien	23
4.3	Tumorlokalisationen und histologische Subtypen im Gießener Kollektiv	24
4.4	Therapieverfahren im Gießener Kollektiv	28
4.5	Überlebenszeitanalyse im Gießener Kollektiv	30
4.5.1	Kaplan-Meier Methode	30
4.5.2	Häufigkeitsverteilung mittels Fisher's Exakt Test oder Chi ² -Test	36
4.5.3	Cox Regressionsanalyse	38
4.5.4	Risikofaktoren	46
4.6	Alters- und Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv	50
4.7	Therapieverfahren im Gesamtkollektiv	51

4.8	Klassifikation maligner Tumoren der Glandula parotidea im Gesamtkollektiv	52
4.9	Histologische Subtypen im Gesamtkollektiv	52
4.10	Überlebenszeitanalyse im Gesamtkollektiv	54
4.10.1	Kaplan-Meier Methode	55
4.10.2	Häufigkeitsverteilung mittels Fisher's Exakt Test oder Chi ² -Test	56
4.10.3	Cox Regressionsanalyse	59
5	Diskussion	67
5.1	Alters- und Geschlechterverteilung	67
5.2	Klassifikation maligner Speicheldrüsentumoren	69
5.3	Tumoralokalisation und histologische Subtypen	70
5.4	Therapieverfahren	78
5.5	Prognostische Faktoren	82
6	Zusammenfassung	87
7	Summary	88
	Abkürzungsverzeichnis	89
	Abbildungsverzeichnis	91
	Tabellenverzeichnis	92
	Literaturverzeichnis	94
	Danksagung	99
	Erklärung zur Dissertation	100

1 Einleitung

Speicheldrüsentumoren sind sehr heterogen und unterscheiden sich stark in ihrer Morphologie. Entdifferenzierung, Hybridtumoren und Entartung von benignen Tumoren, wie zum Beispiel dem pleomorphen Adenom, erschweren die histopathologische Diagnostik.

Außerdem handelt es sich bei Speicheldrüsentumoren insgesamt um seltene Erkrankungen, wobei benigne Tumoren überwiegen. Die Prävalenz der Weltbevölkerung ist in der WHO Klassifikation von 2005 mit 0,4 bis 13,5 pro 100000 Einwohner pro Jahr angegeben; maligne Tumoren mit 0,4 bis 2,6 pro 100000 Einwohner pro Jahr.⁶ Die rohe Inzidenzrate für maligne Speicheldrüsentumoren in Hessen lag in den Jahren 2010 bis 2012 zwischen 0,92 und 1,02 pro 100000 Einwohner pro Jahr. Die altersstandardisierte Inzidenzrate lag zwischen 0,6 und 0,7 pro 100000 Einwohner pro Jahr. (Tab.1) Die rohe Inzidenzrate für Parotiskarzinome im selben Zeitraum lag laut Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts deutschlandweit zwischen 1 und 0,9 pro 100000 Einwohner pro Jahr. Für Submandibulariskarzinome war die rohe Inzidenzrate niedriger, zwischen 0,2 und 0,3 pro 100000 Einwohner pro Jahr. (Tab.2) Die rohe Mortalitätsrate in Hessen lag zwischen 0,36 und 0,5 pro 100000 Einwohner pro Jahr, wobei ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand mit Angaben zwischen 0,54 und 0,73 pro 100000 männliche Einwohner pro Jahr gegenüber 0,19 und 0,32 pro 100000 weibliche Einwohner pro Jahr. (Tab.1) In Deutschland lag die rohe Mortalitätsrate für Parotiskarzinome in den Jahren 2010 bis 2012 bei 0,3 pro 100000 Einwohner pro Jahr und für Submandibulariskarzinome nur bei 0,1 pro 100000 Einwohner pro Jahr. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten lagen demgegenüber noch niedriger mit 0,2 pro 100000 Einwohner pro Jahr für Parotiskarzinome und 0 pro 100000 Einwohner pro Jahr für Submandibulariskarzinome. (Tab.2)

Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität maligner Speicheldrüsentumoren (ICD-10 C07 und C08) aus dem Hessischen Krebsregister in den Jahren 2010 bis 2012

	2010	2011	2012
Bevölkerungszahlen Hessen			
Männlich	2.973.948	2.984.438	3.001.407
Weiblich	3.090.218	3.093.074	3.101.454
Gesamt	6.064.166	6.077.512	6.102.861

	2010	2011	2012
INZIDENZ LAUT REGISTER			
Anzahl der Neuerkrankungen in Hessen ¹			
Männlich	33 (9)	40 (7)	31 (12)
Weiblich	23 (7)	22 (6)	25 (2)
Gesamt	56 (16)	62 (13)	56 (14)
Rohe Inzidenzrate ²			
Männlich	1,11	1,34	1,03
Weiblich	0,74	0,71	0,81
Gesamt	0,92	1,02	0,92
Altersstandardisierte ³ Inzidenzrate ²			
Männlich	0,76	0,94	0,67
Weiblich	0,52	0,45	0,53
Gesamt	0,64	0,7	0,6
MORTALITÄT LAUT TODESURSACHENSTATISTIK			
Anzahl Verstorbene in Hessen			
Männlich	16	12	22
Weiblich	6	10	9
Gesamt	22	22	31
Rohe Mortalitätsrate ²			
Männlich	0,54	0,40	0,73
Weiblich	0,19	0,32	0,29
Gesamt	0,36	0,36	0,5
Altersstandardisierte ³ Mortalitätsrate ²			
Männlich	0,36	0,24	0,46
Weiblich	0,09	0,15	0,14
Gesamt	0,23	0,2	0,3

Enthaltene DCO-Fälle als Angabe in Klammern ¹

Pro 100.000 ²

Europastandard ³

Tabelle 2: *Inzidenz und Mortalität maligner Speicheldrüsentumoren (ICD-10 C07 und C08) in Deutschland aus dem Zentrum von Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts in den Jahren 2010 bis 2012*

	2010		2011		2012	
Bevölkerungszahlen Deutschland						
Männlich	40.112.425		39.229.947		39.380.976	
Weiblich	41.639.177		41.097.953		41.142.770	
Gesamt	81.751.602		80.327.900		80.523.746	
INZIDENZ LAUT REGISTER						
Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland						
	C07	C08	C07	C08	C07	C08
Männlich	435	115	440	122	411	111
Weiblich	299	88	316	106	277	107
Gesamt	751	193	776	222	692	216
Rohe Inzidenzrate ¹						
Männlich	1,1	0,3	1,1	0,3	1	0,3
Weiblich	0,8	0,2	0,8	0,2	0,7	0,2
Gesamt	0,9	0,2	1	0,3	0,9	0,3
Altersstandardisierte ² Inzidenzrate ¹						
Männlich	0,8	0,2	0,8	0,2	0,7	0,2
Weiblich	0,5	0,1	0,5	0,2	0,4	0,2
Gesamt	0,6	0,2	0,6	0,2	0,5	0,2
MORTALITÄT LAUT TODESURSACHENSTATISTIK						
Anzahl Verstorbene in Deutschland						
Männlich	151	37	158	29	138	43
Weiblich	91	19	110	28	97	25
Gesamt	242	56	268	57	235	68
Rohe Mortalitätsrate ¹						
Männlich	0,4	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1
Weiblich	0,2	0	0,3	0,1	0,2	0,1
Gesamt	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,1
Altersstandardisierte ² Mortalitätsrate ¹						
Männlich	0,3	0,1	0,3	0,1	0,2	0,1
Weiblich	0,1	0	0,1	0	0,1	0
Gesamt	0,2	0	0,2	0	0,2	0

Pro 100.000 ¹

Europastandard ²

Nach der WHO Klassifikation 2005 werden Speicheldrüsentumoren in maligne und benigne epitheliale Tumoren, Weichteiltumoren, hämatolymphoide Tumoren und Sekundärtumoren eingeteilt. Im Gegensatz dazu wurden sie nach der WHO Klassifikation 1991⁴⁸ in Adenome, Karzinome, nicht epitheliale Tumore, maligne Lymphome, sowie sekundäre und undifferenzierte Tumore eingeteilt. Daher soll in der Datenanalyse berücksichtigt werden, nach welcher Version der WHO Klassifikation Speicheldrüsentumoren eingeteilt worden sind und welche Auswirkung das auf die Therapie und das Outcome der Patienten möglicherweise hat.

Zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen werden vor allem Doppler-Sonographie, CT und MRT als bildgebende Verfahren eingesetzt.

Zur präoperativen histopathologischen Abklärung wird die Feinnadelaspirationszytologie durchgeführt, die zu 81 bis 98 % eine Differenzierung zwischen malignen und benignen Tumoren ermöglicht. Eine spezifische Diagnose allerdings kann nur zu 60 bis 75 %⁶ gestellt werden, was die korrekte Klassifizierung nach der WHO Klassifikation erschwert.

Obwohl die Prognose am meisten mit dem klinischen Stadium korreliert ist, sind der histopathologische Tumorgrad und auch die Tumorentität in der Literatur unabhängige prognostische Faktoren und besonders wichtig für die Planung und Durchführung einer optimalen Therapie.⁶

Im Allgemeinen wird eine komplette operative Entfernung der Speicheldrüse unter Erhalt des Nervus facialis bzw. lingualis und hypoglossus angestrebt; postoperative Radiatio, Chemotherapie oder invasivere operative Eingriffe werden je nach Histologie und Tumorentität durchgeführt.⁴⁸ Diese Faktoren heben noch einmal die Wichtigkeit einer korrekten histopathologischen Diagnostik hervor.

Ziel der Auswertung ist es, den Stellenwert des Geschlechts, des Erkrankungsalters, der Tumorlokalisation, der Histologie, des Tumorstadiums und des Tumorgrades als prognostische Faktoren zu erheben. Außerdem sollen Unterschiede in der Überlebenszeit der Patienten abhängig von der Therapie, das heißt primäre Operation, alleinige oder adjuvante Strahlentherapie sowie adjuvante Chemotherapie, herausgestellt werden. Darüber hinaus soll überprüft werden, ob die Änderungen der WHO Klassifikation von malignen Speicheldrüsentumoren 2005 umgesetzt werden und ob daraus Unterschiede im Therapieverfahren, sowie Therapieerfolg bezüglich des Gesamtüberlebens resultieren.

2 Grundlagen

2.1 Diagnostik und Klassifikation von Speicheldrüsentumoren

Die Schwierigkeit in der Diagnostik und Klassifikation maligner Speicheldrüsentumore besteht nicht nur darin, dass es sich dabei um eine sehr seltene, sondern auch sehr heterogene Gruppe handelt. Es existieren mittlerweile über 20 Tumorentitäten, die zum Teil noch in verschiedene Subtypen und Tumorgade eingeteilt werden. Sie zeigen unterschiedlichstes Verhalten und differieren teils deutlich in ihrer Prognose.

Speicheldrüsentumoren im Allgemeinen imponieren häufig als schmerzlose, progrediente Schwellung und können klinisch nicht sicher nach Dignität unterschieden werden. Hinweisend auf Malignität ist eine periphere Facialisparesie, die aber nicht zwangsläufig auftreten muss. Daher wird zunächst eine Sonographie der Speicheldrüsen vorgenommen, um die Beschaffenheit und grobe Ausdehnung der Raumforderung einzuschätzen. Knöcherne Infiltration in die Schädelbasis oder den Unterkiefer sollte computertomographisch abgeklärt werden. Bei Weichteilbefall, wie Nerveninfiltration und Ausbreitung in den Parapharyngealraum, sollte ein MRT durchgeführt werden. Zur weiteren Differentialdiagnostik ist die sonographisch gesteuerte Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) sinnvoll, wobei die Sensitivität und Spezifität stark von der Erfahrung des auswertenden Pathologen abhängt. Zusätzlich sollte immer eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik mit Gefrierschnitt ergänzt werden, um die diagnostische Treffsicherheit zu erhöhen.³¹ Die diagnostische Einschätzung maligner Speicheldrüsentumoren wird international anhand des TNM-Systems der UICC und der WHO Klassifikation vorgenommen.

2.1.1 WHO Klassifikationen von 1991 und 2005

Die WHO Klassifikation nach Seiffert und Sobin von 1991⁴⁸ unterscheidet 18 verschiedene Karzinomtypen. Im Vergleich zur Version von 2005 nach Barnes et al.⁶ werden das undifferenzierte Karzinom und „andere Karzinome“, unter die das Karzinom im Warthin Tumor, Riesenzellkarzinome, Karzinosarkome, embryonale, basaloid-squamöse, adenosquamöse Karzinome, Karzinome mit hellen Zellen und das Adenokarzinom NOS (not otherwise specified) fallen, nicht weiter aufgeführt.

In der WHO Klassifikation von 2005 werden das Adenokarzinom NOS und das Karzinosarkom als eigene Entität aufgenommen. Statt des papillären Zystadenoms wird in der neuen WHO Klassifikation das Zystadenom und das low-grade cribriforme Zystade-

nom unterschieden. Das maligne Myoepithelium wird als malignes myoepitheliales Karzinom bezeichnet und das Karzinom im pleomorphen Adenom meint den malignen Misch tumor. Neue Entitäten, die in der Version von 1991 nicht vorkamen, sind das großzellige Karzinom, das Klarzellkarzinom NOS, das lymphoepitheliale Karzinom, das Talgdrüsenlymphadenokarzinom sowie das Sialoblastom. Aus den Änderungen resultieren 24 epitheliale Speicheldrüsentumoren.

2.1.2 Die häufigsten histologischen Subtypen maligner epithelialer Speicheldrüsentumoren

In der S3 Leitlinie zur WHO Klassifikation von 1991 nach Bootz et al.¹¹ sind das Mukoepidermoidkarzinom mit 20%, das adenoid-zystische Karzinom mit 13,6%, das Azinuszellkarzinom mit 10% und das Plattenepithelkarzinom mit 6 bis 14%, angegeben. Die restlichen Entitäten kommen in unter 5% der Fälle vor.

Nach Barnes et al.⁶ zur WHO Klassifikation von 2005 ist der häufigste epitheliale Tumor das Mukoepidermoidkarzinom, bei Kindern gleichermaßen wie bei Erwachsenen. Das Zweithäufigste mit 26% stellt das polymorphe low-grade Adenokarzinom dar. 17% aller epithelialen Speicheldrüsenkarzinome sind Adenokarzinome NOS, welches von manchen Autoren als zweithäufigstes Karzinom gehandelt wird.⁵⁰ 12% sind Karzinome im pleomorphen Adenom und 10% sind adenoid-zystische Karzinome. Alle anderen Entitäten werden mit 1% oder als sehr selten angegeben.

Die zum Teil stark abweichenden Angaben zur Häufigkeit maligner epithelialer Speicheldrüsentumoren liegt in der bisher nicht systematischen epidemiologischen Dokumentation begründet. Als Ursache dafür ist die Seltenheit der Erkrankung zu sehen und die nicht einheitliche, klinikübergreifende Dokumentation.

Im Weiteren sollen die fünf häufigsten Tumorentitäten beschrieben werden, die in den ausgewerteten Daten vorkommen.

2.1.2.1 Mukoepidermoidkarzinom

Das Mukoepidermoidkarzinom ist der häufigste maligne epitheliale Speicheldrüsentumor im Erwachsenen-, als auch im Kindes- und Jugendalter; das mittlere Erkrankungsalter beträgt 45 Jahre.

In 53% kommt es in den großen Speicheldrüsen vor, insbesondere in der Glandula parotidea. In den kleinen Speicheldrüsen sind sie häufig im Bereich des weichen Gaumens und der Wangenschleimhaut lokalisiert.

Unterschieden werden hoch differenzierte, mit vorwiegend schleimbildenden Tumorzellen, und niedrig differenzierte Tumorformen, mit eher epithelialen Tumorzellen.⁶

Die Prognose ist insgesamt günstig und abhängig vom Malignitätsgrad. Hoch differenzierte Tumoren haben ein 5-Jahresüberleben von 90% gegenüber 30% bei niedrig differenzierten Tumoren. Diese metastasieren auch häufiger in regionale Halslymphknoten.⁵⁴

2.1.2.2 Adenokarzinom NOS

Die Bezeichnung Adenokarzinom NOS wird vergeben bei duktaler Differenzierung und wenn Charakteristika anderer epithelialer Speicheldrüsentumore, die ebenfalls zu den Adenokarzinomen gehören, nicht zutreffen. Es zählt mit 17% zu den zweithäufigsten malignen epithelialen Tumoren der Speicheldrüsen⁵⁰ und tritt durchschnittlich mit 58 Jahren auf.

Adenokarzinome sind meistens in der Glandula parotidea lokalisiert oder in den kleinen Speicheldrüsen vorwiegend am Gaumen, an der Wangenschleimhaut oder an den Lippen. Sie imponieren als Schwellung der großen Speicheldrüsen und sind meist asymptomatisch; 20% gehen mit Schmerzen und einer peripheren Facialisparesie einher. Differentialdiagnostisch muss aufgrund fehlender eindeutiger Charakteristika auch an eine Metastase eines anderen Primärtumors gedacht werden.

Prognostisch haben Adenokarzinome der kleinen Speicheldrüsen einen besseren Verlauf und ein höheres Tumorstadium und höherer Malignitätsgrad beeinflussen das Outcome negativ.⁶

2.1.2.3 Adenoid-zystisches Karzinom

Das adenoid-zystische Karzinom macht etwa 10% der epithelialen Speicheldrüsentumoren aus und tritt im mittleren bis fortgeschrittenen Alter auf. Es wächst sehr langsam und infiltrativ, vor allem in Nervengewebe und Gefäße, zum Teil auch knocheninvasiv in Ober- und Unterkiefer. Aufgrund des infiltrativen Wachstums entgeht es häufig der Tastuntersuchung und wird daher oft erst spät erkannt.⁵⁴

Zwei Subtypen werden unterschieden: der tubulär-kribriforme Typ und der solide Typ, wobei mehr als 30% solide Tumoranteile mit aggressiverem Verhalten einhergehen.

Adenoid-zystische Karzinome rezidivieren in bis zu 85% und zeigen eine eher hämatogene Metastasierung in Lunge, Knochen, Leber und Gehirn in bis zu 55% der Fälle. Das 5-Jahresüberleben wird mit 35% angegeben, mit Metastasierung nur 20%. Das Langzeitüberleben fällt deutlich schlechter aus.⁶

2.1.2.4 Azinuszellkarzinom

Azinuszellkarzinome sind typischerweise in Azini organisiert, was sie zu einer Sonderform des Adenokarzinoms macht. Etwa 10% der epithelialen Speicheldrüsentumoren sind Azinuszellkarzinome, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer.

Im Allgemeinen treten sie zwischen 50 und 60 Jahren auf, es existiert aber ein zweiter Altersgipfel um das 20. Lebensjahr herum.⁵⁴ Auch im Kindesalter können sie auftreten.

Typisch ist ein langsames, asymptomatisches Wachstum, eine hohe Rezidivrate von 35%, und eine vorwiegend lymphogene Metastasierung. Ein niedriges Tumorstadium und eine R0 Resektion sind prognostisch günstig.⁶

2.1.2.5 Plattenepithelkarzinom

Primäre Plattenepithelkarzinome der Speicheldrüsen sind sehr selten und von Barnes et al. (2005)⁶ mit kleiner als 1% angegeben. Viel häufiger sind Metastasen anderer Primärtumoren, zum Beispiel Hauttumoren oder im Rahmen eines CUP-Syndroms (Cancer of unknown primary).

In 80% der Fälle treten Plattenepithelkarzinome in der Glandula parotidea auf und betreffen vorwiegend Männer. Das mediane Alter wird mit 60 bis 65 Jahren angegeben. Typisch sind ein schnelles, aggressives, teils ulzerierendes Wachstum, Schmerzen und das Auftreten einer peripheren Facialisparesie.

Das Gesamtüberleben liegt bei 25% nach 5 Jahren und hat somit eine schlechte Prognose, was nicht nur auf eine hohe Rezidivrate von mindestens 50% zurückzuführen ist, sondern auch auf das Vorliegen von Fernmetastasen in 30% der Fälle.

2.2 Therapie maligner Speicheldrüsentumoren

Die Standardtherapie maligner Speicheldrüsentumoren stellt nach wie vor die operative Sanierung dar. Die Tumorgöße und Ausdehnung in der Speicheldrüse selbst sowie infiltratives Wachstum in umliegendes Gewebe, wie Knochen oder Nerven, Malignitätsgrad und der lokoregionale Lymphknotenstatus bestimmen die Ausdehnung und Invasivität des Eingriffs.

Maligne Speicheldrüsentumore galten lange als strahlenresistent und wurden daher nur in palliativer Absicht bestrahlt. Konventionelle Strahlentherapie mit Photonen ergab eine loko-regionäre Kontrolle von 25%³². Es wurde allerdings festgestellt, dass das rezidivfreie Überleben bei postoperativer Strahlentherapie verbessert werden konnte.^{7 20 52} Douglas et al. (2003)¹⁷ stellten bei der Bestrahlung mit schnellen Neutronen Lokalkontrollraten von 59% heraus.

Bei der Sanierung von Tumoren mit hohen T-Stadien, infiltrativem Wachstum und hohem Malignitätsgrad, als auch bei Bestehen von positiven Tumorränder im Operationsgebiet und Lymphknotenbefall, ist es sinnvoll eine adjuvante Strahlentherapie anzuschließen, bei der das Tumorbett sowie der Lymphabfluss bestrahlt wird.

Neben der konventionellen Radiotherapie wird auch die Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), die Hadronentherapie und Spezialtechniken, wie die Brachytherapie und Stereotaxie durchgeführt. Nebenwirkungen der Strahlentherapie, in einem Bereich mit vielen sensiblen Strukturen, konnten dadurch minimiert werden.

Die Chemotherapie spielt in der Behandlung maligner Speicheldrüsentumore eine eher untergeordnete Rolle und wird in palliativer Absicht bei inoperablen Tumoren eingesetzt, zum Teil auch als kombinierte Radiochemotherapie. Therapieregimes werden zumeist mit platinhaltigen Chemotherapeutika durchgeführt.

Ansätze für Targeted-Therapien existieren zum Beispiel mit monoklonalen Antikörpern, wie Cetuximab und Trastuzumab bei EGFR- oder HER-2-positiven Tumoren, oder Tyrosinkinaseinhibitoren, wie Imatinib bei c-kit exprimierenden Tumoren. Diese sollen aber nur am Rande erwähnt bleiben.⁵⁵

2.2.1 Parotidektomie

Die Glandula parotidea wird vom N. facialis in einen medialen und lateralen Anteil geteilt, was eine wichtige anatomische Landmarke in der Operationstechnik von malignen Parotistumoren darstellt.

Klassische Verfahren in der Parotischirurgie bei malignen Tumoren sollen im Folgenden kurz dargestellt werden. Generell gilt, dass ein Erhalt des Nervus facialis angestrebt werden sollte, da bei Schädigung des Nervs nicht nur das kosmetische Ergebnis beeinträchtigt wird, sondern vor allem die psychische Verfassung des Patienten.

Die laterale oder superfizielle Parotidektomie ist dadurch charakterisiert, dass nur Anteile der Speicheldrüse entfernt werden, die lateral des Nervus facialis liegen. Hierbei wird der Nervenstamm aufgesucht und in seinen Ästen frei präpariert und der gesamte Außenlappen reseziert. Die subtotale Parotidektomie wird analog zur lateralen Parotidektomie durchgeführt, es werden allerdings je nach Tumordinfiltration auch Teile des medialen Drüsenanteils entfernt. Bei der totalen Parotidektomie werden sowohl der mediale, als auch der laterale Drüsenanteil reseziert, möglichst unter Schonung des Facialisnervs. Die Radikale Parotidektomie wird bei infiltrativem Wachstum des Tumors in den Nerven durchgeführt. Es erfolgt eine Resektion des lateralen und medialen Drüsengewebes und der befallenen Nervenanteile. Als Hinweis auf infiltratives Wachstum gilt eine präoperative Facialisparese oder die Nerveninfiltration wird intraoperativ festgestellt.^{29 54}

2.2.2 Neckdissection

Bei lymphogener Metastasierung wird ein radikaleres Vorgehen in Form einer Neckdissection (ND) gewählt. Schwieriger gestaltet sich die Entscheidung bei klinischem N0 Lymphknotenstatus, aufgrund des Vorkommens okkultter Metastasen. Diese werden in der Literatur von 12 %⁴ bis zu 50%²³ in ihrer Häufigkeit eingeschätzt.

Halslymphknoten werden nach Robbins in sechs Regionen eingeteilt, nach denen sich die Ausdehnung der verschiedenen Neckdissection-Formen richtet. Submentale und submandibuläre Lymphknoten werden in Region IA bzw. IB zusammengefasst. Man unterscheidet weiterhin die kraneo-, medio- und kaudojuguläre Lymphknotengruppe in den Regionen IIA/B, III und IV. Die Gruppe des hinteren Dreiecks wird mit Region V, die Gruppe des vorderen Kompartiments mit Region VI bezeichnet.

Unterschieden werden die radikale, die modifiziert radikale und die selektive Neckdissection, die in kurativer Absicht oder auch zum Staging durchgeführt werden können. Die radikale ND beinhaltet das Ausräumen der Lymphknotenstationen I bis V, sowie die Resektion der nicht lymphatischen Strukturen, des N.accessorius, der V.jugularis interna und des M.sternocleidomastoideus. Vor dem Hintergrund von Spätfolgen und funktionellen Problemen, wie Lymphödemen oder dem Schulter-Arm-Syndrom, wurde eine Mo-

difikation in Form der modifizierten radikalen ND vorgenommen; hierbei werden im Gegensatz zur radikalen ND mindestens eine Struktur der nicht lymphatischen Strukturen belassen. Die selektive ND umfasst die drainierenden Lymphknotenregionen und wird auch dementsprechend bezeichnet. Frühere Bezeichnungen, wie anterolaterale, laterale und posterolaterale SND werden durch SND I-IV, SND II-IV oder SND II-V ersetzt. Alle nicht lymphatischen Strukturen werden geschont.^{56 60}

2.2.3 Adjuvante Strahlentherapie

Bestrahlungstechniken haben sich in den letzten Jahrzehnten enorm weiterentwickelt und sind zu einer hochspezialisierten und individualisierten Therapie geworden. Bei der konventionellen Strahlentherapie wurden Felder anhand sichtbarer anatomischer Strukturen geplant und große Zielvolumina mit Photonen oder Elektronen bestrahlt, die sowohl Tumor, als auch gesundes Gewebe und Risikostrukturen, wie zum Beispiel Nerven oder kontralaterale Speicheldrüsen, enthielten.

Die moderne Bestrahlungsplanung, die sogenannte Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), ermöglicht eine genaue Definition der Zielvolumina anhand von CT, PET CT und MRT Bildern, was zur Optimierung der Dosisverteilung, Schonung des umliegenden Gewebes und somit zu einer Minimierung der Nebenwirkungen geführt hat. Einfache Felderanordnungen mit Keilfiltern und Bleiblöcken sind individualisierten Felderkombinationen mit Rotationsfeldern und dynamischen Multi-Leaf-Kollimatoren gewichen.

Viel diskutiert ist auch die sogenannte Hadronentherapie, was die Bestrahlung mit schnellen Neutronen oder die Ionenstrahltherapie meint. Diese Techniken haben einen höheren linearen Energietransfer (LET) und eine höhere relative biologische Wirksamkeit.

Als noch nebenwirkungsärmer und schonender als die Bestrahlung mit schnellen Neutronen, gilt die Ionenstrahltherapie, also Protonen- und Ionenstrahlung, die ihre Maximaldosis erst in der Tiefe erreicht und wenig Streustrahlung entstehen lässt. In Deutschland werden allerdings nur sehr wenige Anlagen betrieben.²⁹

2.2.4 Adjuvante Chemotherapie

Der Einsatz der Chemotherapie bei malignen Speicheldrüsentumoren leitet sich von der Erfahrung mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs ab. Es existieren retrospektive Studien mit kleinen Fallzahlen und unterschiedlichen Therapieregimen. Indika-

tionen entsprechen denen, die auch zum Einsatz einer Strahlentherapie mit hoher Gesamtdosis von etwa 65 Gy führen. Dazu zählen fortgeschrittene Tumoren mit positiven Tumorrändern, infiltrativem Wachstum, positiven Lymphknoten und Fernmetastasierung sowie inoperable Tumoren.

Am häufigsten finden sich in der Literatur platinhaltige Chemotherapien. Andere Zytostatika, wie 5-Fluorouracil, Paclitaxel, Gemcitabin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epirubicin, Hydroxyurea und Vinorelbin, finden ihren Einsatz in Abhängigkeit von der Tumorphistologie. Hierbei sind Monotherapien als auch Kombinationstherapien beschrieben. Der Einsatz von insbesondere Cisplatin ist in der Erhöhung der Strahlensensibilität begründet; maligne Speicheldrüsentumoren gelten eher als strahlenresistent.¹⁴

Generell ergeben sich niedrige Ansprechraten und ein schlechtes Gesamtüberleben, dennoch zeigen einige Studien einen stabilisierenden Effekt auf die lokoregionale Kontrolle, wobei Kombinationstherapien mit drei und mehr Substanzen größere Ansprechraten zu erzielen scheinen.⁵⁵

2.3 Onkologisches Outcome

Bei Speicheldrüsenmalignomen handelt es sich im Allgemeinen um Tumorerkrankungen mit einer eher ungünstigen Prognose. Das 5-Jahres- beziehungsweise 10-Jahres-Überleben wurde von verschiedenen Autoren im Mittel mit 51% und 44% angegeben. Besonders niedrig schätzten Koul et al. (2007)³⁰ das Gesamtüberleben nach fünf Jahren mit 42% und Vander Poorten et al. (1992)⁴² nach 10 Jahren mit 39% ein, während Battacharya et al. (2005)⁸ das 5- und 10-Jahres-Überleben mit 67% und 50% angaben.

Es werden verschiedene prognostische Faktoren diskutiert, von denen offenbar besonders die lymphogene Metastasierung das Gesamtüberleben statistisch signifikant beeinflusst. Ali et al. (2014)² beschreibt bei negativem Lymphknotenstatus ein 5-Jahres-Überleben von 81% während ein positiver Lymphknotenstatus das Überleben auf 34% reduziert; in der Größenordnung stimmen die Ergebnisse von Koul et al. (2007)³⁰ damit überein.

Einen wichtigen Einfluss scheint auch der Malignitätsgrad des Tumors zu haben. Gut differenzierte, low-grade Tumoren haben ein 5-Jahresüberleben von etwa 90%^{2 7} gegenüber schlecht differenzierten, high-grade Tumoren mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 19%²⁵ und 42%².

Einen weiteren Faktor stellt bei den meisten Autoren das Erkrankungsalter über 60 Jahren dar, welches mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate einhergeht, möglicherweise aufgrund von einer höheren Anzahl an Komorbiditäten oder der generell niedrigeren Lebenserwartung. Auch das Staging beeinflusst das Gesamtüberleben, so haben ein niedriges UICC-Stadium oder T-Stadium eine bessere Prognose als ein weiter fortgeschrittenes Stadium.^{2 7 25 30 42 52}

Eine signifikant schlechtere Prognose haben offenbar Patienten mit einer Facialisparesie bei Diagnose. Angaben zum 5-Jahres-Überleben liegen bei 30% bei Vorkommen einer Facialisparesie sowie etwa 70% bei Fehlen einer Facialisparesie.^{2 19} Das 10-Jahres-überleben wird von Harbo et al. (2002)²⁵ bei Facialisparesie zum Diagnosezeitpunkt sogar mit 0% angegeben.

Als negativ prognostischer Faktor gilt auch die Hautinfiltration beziehungsweise die lokale Infiltration und das extraglanduläre Wachstum.^{8 2 25} Dies steht im Zusammenhang mit aggressiverem Wachstum und eventuell früherer Metastasierung. Fernmetastasen werden von Koul et al. (2007)³⁰ mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 0% angegeben. Positive Tumorränder sind häufig als prognostischer Faktor erwähnt, werden allerdings von mehreren Autoren als nicht statistisch signifikant bezeichnet.^{7 30 42}

3 Material und Methoden

Seit 1991 wurde das Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) am Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität entwickelt und bereits im Februar 2002 an 40 Tumorzentren und onkologischen Schwerpunkten deutschlandweit zur Dokumentation verwendet.

Es ist eine umfangreiche Sammlung von Erkrankungsdaten entstanden, die Auskunft über Diagnostik und Verlauf von Tumorerkrankungen gibt. Das GTDS wird zum Teil auch auf Landesebene für wissenschaftliche Auswertungen genutzt. Es soll die Qualität der Behandlung optimieren und die Nachsorge von krebserkrankten Patienten erleichtern, indem verschiedene Fachabteilungen und auch Krankenhäuser auf einheitliche Daten zum Krankheitsverlauf zurückgreifen können.³ Ein Auszug aus dem GTDS Gießen mit Daten zu 479 Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren wurde uns elektronisch in pseudonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

Einschlusskriterien nach ICD 10 sind Patienten mit malignen Tumoren der großen Speicheldrüsen (C07, C08, C08.1) sowie der kleinen Speicheldrüsen, zum Beispiel Gaumenkarzinomen (C5.0, C5.1, C5.9), Malignomen der Mundhöhle, der Wangenschleimhaut, der Zunge, der Uvula und des Oropharynx (C5.2, C6.0, C6.1, C6.8, C6.9, C10.9).

Patienten mit Sekundärtumoren der Speicheldrüsen, wie Metastasen (N=9), und Patienten mit Hodgkin- (N=2) bzw. Non-Hodgkin-Lymphomen (N=39) sowie nicht näher bezeichnete Lymphome (N=6), Karzinome des Mundbodens (N=15) und des Pharynx (N=9), Tonsillenkarzinome (N=3), Tumorlokalisationen, wie Oberkiefer (N=1), Stimmrinne (N=1) und Taschenrinne (N=1), wurden von der Betrachtung ausgeschlossen. Bei 14 Patienten war keine Histologie, bei einem Patienten waren zwei histologische Entitäten dokumentiert worden, zudem gab es xx doppelte Fälle mit unterschiedlichen Angaben zu Histologien, sodass aus der Dokumentation keine eindeutige Zuordnung erfolgen konnte. Für die Datenanalyse standen daher noch 325 Patientendaten zur Verfügung.

Zusätzlich wurden 221 Patientendaten aus einer älteren HNO Datenbank in die GTDS Datenbank unter oben genannten Kriterien ergänzt. Besonders berücksichtigt wurden dabei Ersterscheinungen, wie Blutungen, Schwellung, Schmerzen, Rachenraumverengung und Fremdkörpergefühl, Schluckbeschwerden sowie Ulzeration und Induration, und Risikofaktoren, wie Nikotin- und Alkoholabusus, eingefügt. Die Dokumentation war für diese Variablen allerdings sehr lückenhaft, sodass sie in die weitere Analyse nicht mit einbezogen wurden.

Aufschlussreich zeigte sich die Dokumentation in der HNO Datenbank hinsichtlich Durchführung und Radikalität der operativen Therapie, Facialiserhalt beziehungsweise Rekonstruktion bei Operation und Durchführung einer Chemotherapie und Strahlentherapie.

Die aus dem GTDS vorgegebenen 199 Variablen wurden auf 29 Variablen reduziert.

Neben der Variable Geschlecht wurden weitere kategoriale, teils nominal, teils ordinal skalierte, Variablen erstellt. Das mediane Erkrankungsalter wurde im Gießener Kollektiv mit 61 Jahren bestimmt und die Patientendaten in zwei Gruppen, Alter unter 61 Jahren und Alter ab 61 Jahren, geteilt.

Der Beobachtungszeitraum errechnet sich aus dem Diagnosedatum und dem Zeitpunkt, an dem letzte Informationen über den Patienten vorlagen, so wie Sterbedatum oder Abschlussdatum der Nachsorge. Weiterhin wurden Patienten anhand des Sterbedatums oder des Datums der letzten Nachsorge in „verstorben“ und „lebend“ sowie anhand des Rezidivdatums in „Rezidiv“ und „rezidivfrei“ kategorisiert.

Die Zugehörigkeit zu den Versionen der WHO Klassifikationen wurde nach Diagnosedatum in „WHO 1991 und ältere Versionen“ oder in „WHO 2005“ eingeteilt. Die Tumorlokalisation wurden in drei Kategorien, nämlich Parotiskarzinome, Tumoren der Glandula submandibularis/sublingualis und Tumoren der kleinen Speicheldrüsen, zusammengefasst. Da nur ein Tumor der Glandula sublingualis vorkam, wurde er mit Tumoren der Glandula submandibularis in eine Kategorie zusammengefasst. Unter Tumoren der kleinen Speicheldrüsen fielen Gaumenkarzinome, Malignome der Mundhöhle, der Wangenschleimhaut, der Zunge, der Uvula und des Oropharynx.

Die Tumorphistologie wurde anhand der ICD-O Codes überprüft und in sechs Gruppen aufgeteilt; darunter die fünf häufigsten Tumorentitäten Adenokarzinome, Azinuszellkarzinome, adenoid-zystische Karzinome, Mukoepidermoidkarzinome und Plattenepithelkarzinome, alle anderen Entitäten wurden unter „andere Histologien“ gefasst. Auffallend waren dabei die teils fehlerhafte Vergabe von Tumorbezeichnungen, die in keiner der zu Grunde gelegten WHO Klassifikationen zu finden waren; auch diese wurden unter „andere Histologien“ gefasst. Bei den Plattenepithelkarzinomen wurde in der Dokumentation anderer Tumorerkrankungen und von Fernmetastasen nachvollzogen, ob die Möglichkeit einer Metastasierung durch Hauttumoren bestand. War ein Hauttumor in der Vorgeschichte dokumentiert, wurden Plattenepithelkarzinome in der Speicheldrüse als Sekundärtumor gewertet und nicht in die Analyse mit einbezogen.

Die TNM Stadien wurden anhand der jeweils höchsten vergebenen klinischen (cTNM) beziehungsweise pathologischen Beurteilung (pTNM) in Highest_TNM zusammengefasst. Der Lymphknotenstatus und Fernmetastasen wurde in die Kategorien N0 und N+ beziehungsweise M0 und M+ vereinfacht. Anhand der 7. Auflage der TNM-Klassifikation wurden die dokumentierten UICC Stadien überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Da in der Literatur der Malignitätsgrad des Tumors als wichtiger prognostischer Faktor häufig Erwähnung findet^{2 7 8 25 27 30 35 43 46 47 62}, wurden die Daten in „low grade“ und „high grade“ Tumoren eingeteilt. Aufgrund der fehlenden Dokumentation des Malignitätsgrads in 185 Fällen wurde der Einfluss des Gratings auf das Outcome nicht genauer untersucht.

Die Therapieverfahren wurden zunächst in nominal skalierte Variablen kategorisiert (OP J/N, Strahlentherapie J/N, Chemotherapie J/N) und daraus drei Gruppen generiert. Der Großteil der Patienten erhielt eine primäre Operation. Patienten, die eine adjuvante Strahlentherapie, Chemotherapie oder Radiochemotherapie erhielten, wurden in „adjuvante Therapie“ zusammengefasst. Die Gruppe „keine Operation“ umfasst palliative Ansätze, wie primäre Strahlentherapie, primäre Radiochemotherapie oder adjuvante Radiochemotherapie. Angaben zur Durchführung der Operation wurden im GTDS und in der HNO Datenbank im Freitext dokumentiert. Auf dieser Grundlage wurden die Kategorien „Radikal J/N“ und „Facialisershalt J/N“ erstellt. Als radikale Durchführung der Operation wurde, wenn nicht explizit als radikal dokumentiert, die totale Parotidektomie, die Neckdissection und die Ausdehnung des Operationsgebiets bei Larynx- und Pharynxresektion verstanden; die partielle Parotidektomie wurde als nicht radikale Vorgehensweise gewertet. Als Schonung des Facialis wurde der dokumentierte Facialisershalt oder die operative Rekonstruktion gesehen. Ein lediglich dokumentiertes Facialismonitoring oder kein intraoperatives Monitoring ohne Angabe zum Facialisershalt wurde als unbekannt gewertet.

Da die Heterogenität der malignen Speicheldrüsentumore in der genauen Betrachtung der Gruppen zu kleinen Stichproben führt, wurden anschließend GTDS Daten aus anderen Tumorzentren oder Schwerpunktkrankenhäusern in Deutschland mit in die Analyse in eine multizentrische Studie einbezogen. Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena erhielten wir 295 Patientendaten zu Parotiskarzinomen aus den Jahren 1996 bis 2011. Aus dem Kopf-Hals-Tumorzentrum der HNO-Klinik der Universitätsklinik Köln wurden 301 Patientendaten zu malignen Speicheldrüsentumoren von 1953 bis 2015 zur Verfügung gestellt; davon drei Glandula submandibularis Tumoren, ein Tumor mit unbekannter Lokalisation und 16 Metastasen an-

derer Primärtumoren. 17 Patientendaten zu Parotiskarzinomen von 2010 bis 2015 stammen aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Chirurgie der Universitätsklinik Bonn und 42 Patientendaten von 1995 bis 2015 aus der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie in Ulm.

Da in den genannten Zentren keine oder nur sehr wenige Daten zu Karzinomen der Glandula submandibularis und sublingualis sowie der kleinen Speicheldrüsen dokumentiert wurden, was eine epidemiologische Betrachtung bezüglich Prävalenz und Inzidenz erschwerte, wurden in die multizentrische Analyse ausschließlich Parotiskarzinome eingeschlossen.

Für die multizentrische Analyse standen unter den genannten Einschlusskriterien 752 Daten zu Parotiskarzinomen von 1953 bis 2015 zur Verfügung. Im Folgenden wurde die deskriptive Statistik mit dem Statistikprogramm SPSS Version 22 und 24 durchgeführt.

Eine Überlebenszeitanalyse wurde zunächst mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit mittels Logrank Test überprüft. Dafür wurde ein Signifikanzniveau mit p-Werten kleiner 0,05 zu Grunde gelegt. Anschließend wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um Effekte von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit darzustellen.

Dafür wurde unter klinischen Gesichtspunkten ein Variablenset mit acht Variablen erstellt; dieses beinhaltete die Altersgruppen, das Geschlecht, die Tumorlokalisation, die Histologie, das UICC Stadium, die Radikalität der Operation, die Therapieverfahren und das Vorkommen eines Rezidivs. Bezüglich des UICC Stadiums wurden drei Kategorien anhand der Kaplan Meier Kurve unterschieden. Da sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit von Stadium III und IV ergab, wurden die beiden Stadien in eine Kategorie zusammengefasst.

Um zunächst signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Variablen zu zeigen, wurde der Fisher's Exakt Test beziehungsweise der Chi²-Test durchgeführt. Es wurde eine univariate und eine multivariate Cox-Regressionsanalyse angeschlossen, wobei die Variable Radikal J/N nicht in die multivariate Analyse aufgenommen wurde, da sie sich ausschließlich auf operative Therapieverfahren bezieht und somit alle nicht operativen Ansätze keine Berücksichtigung fänden. Für die statistische Auswertung wurde ein p-Wert von unter 0,05 angenommen.

Für die deskriptive Statistik sowie die Überlebenszeitanalyse wurden Datentabellen mit Excel 2016 und Abbildungen in Form von Balken-, Kreisdiagrammen und Kaplan-Meier Kurven mit SPSS 22 und 24 erstellt.

4 Ergebnisse

Tabelle 3: Merkmale maligner Speicheldrüsentumore, unizentrisch, N=325, 1972-2014

		N	%
Geschlecht	weiblich	129	39,7
	männlich	196	60,3
Alter	<61	159	48,9
	≥61	166	51,1
WHO	1991 (Seifert/Sobin)	246	75,7
	2005 (Barnes et. al.)	79	24,3
Lokalisation	Parotis	168	51,9
	Submandibularis / Sublingualis	38	11,7
	Kleine Speicheldrüsen	118	36,4
Histologische Entitäten	PEC	135	52,3
	MEC	35	13,6
	ACC	33	12,8
	ANOS	32	12,4
	AzCa	23	8,9
UICC Stadien	I	62	22,5
	II	60	21,8
	III	45	16,4
	IV	108	39,3
T-Kategorie	1	84	31,1
	2	100	37,0
	3	41	15,2
	4	45	16,7
N-Kategorie	0	158	58,7
	≥1	111	34,2
M-Kategorie	0	224	82,1
	1	49	17,9
Tumorsanierende Operation	Ja	144	63,7
	Nein	82	36,3
Neck dissection	Ja	104	83,9
	Nein	20	16,1
Therapie	Primäre OP	138	52,5
	Adjuvante Therapie	125	47,5
Facialiserhalt	Ja	24	85,7
	Nein	4	14,3

4.1 Alters- und Geschlechterverteilung im Gießener Kollektiv

Zwischen 1972 und 2014 wurden 480 Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Gießen behandelt, von denen 325 in die Datenanalyse eingeschlossen wurden.

Das mittlere Erkrankungsalter betrug 61 Jahre; der jüngste Patient war zum Diagnosezeitpunkt 10 Jahre, der Älteste 93 Jahre alt. Insgesamt waren etwas mehr Patienten über 61 Jahre, nämlich 166 Patienten, und 159 Patienten unter 61 Jahre betroffen. (Tab.3) Abbildung 1a zeigt die Altersverteilung in verschiedenen Altersgruppen, wobei maligne Speicheldrüsentumoren am Häufigsten in den Altersgruppen zwischen 51 und 60 Jahren auftraten. 24 Patienten waren im Alter unter 41 Jahren von der Erkrankung betroffen, davon vier Fälle unter 18 Jahre.

Im Gießener Kollektiv waren mehr Männer als Frauen betroffen; mit 196 männlichen gegenüber 129 weiblichen Patienten. Unterschiede gab es auch in den Lokalisationen der malignen Speicheldrüsentumore. So waren Männer von malignen Tumoren der kleinen Speicheldrüsen in über 70% der Fälle betroffen, während bei Frauen nur 27% der Speicheldrüsentumore dort lokalisiert waren. Das Vorkommen in den großen Speicheldrüsen, in der Glandula parotidea oder in der Glandula submandibularis/sublingualis, war annähernd gleich häufig verteilt. (Abb. 1b)

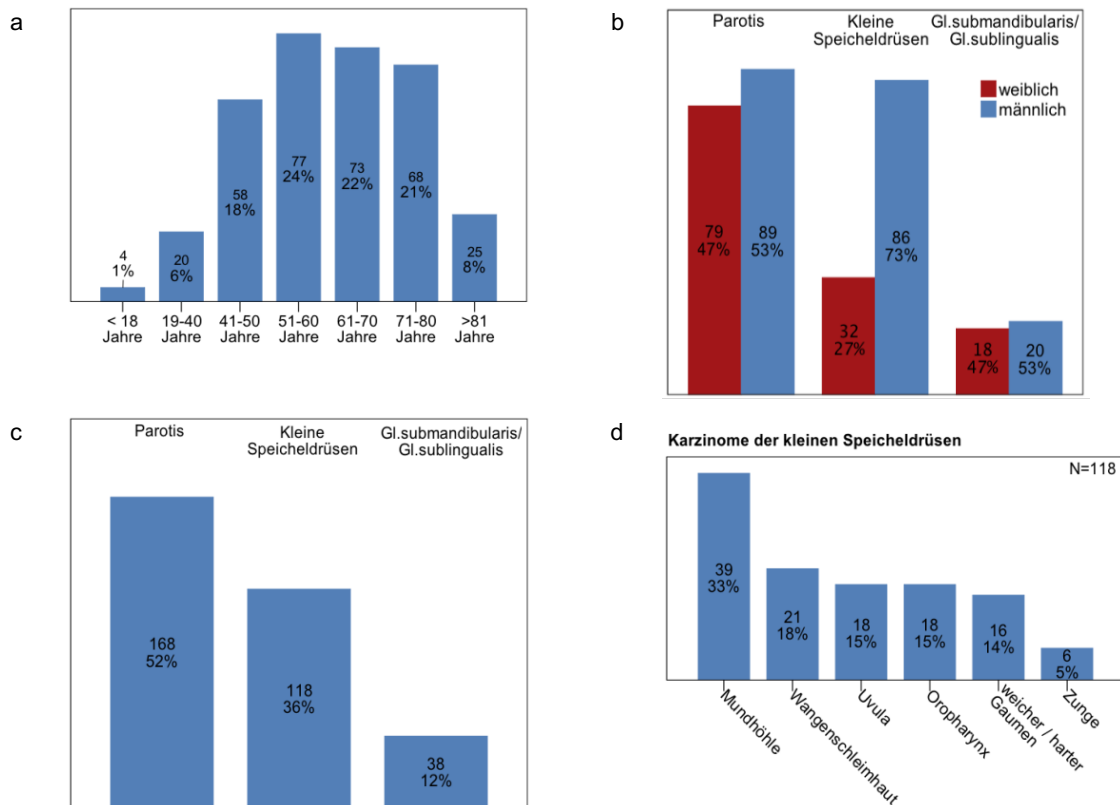


Abbildung 1: Darstellung demographischer Parameter bei malignen epithelialen Speicheldrüsentumoren (N=325)

Speicheldrüsentumoren sind Tumoren des fortgeschrittenen Alters und treten am häufigsten zwischen 51 und 60 Jahren auf. Kinder sind in nur 1% der Fälle betroffen (a). Speicheldrüsentumoren sind allgemein häufiger bei männlichen Patienten vertreten, insbesondere mit einer Tumorlokalisation in den kleinen Speicheldrüsen (b). Die Häufigste Tumorlokalisation stellt die Parotis dar (c).

4.2 Klassifikation maligner Speicheldrüsentumore im Gießener Kollektiv

4.2.1 WHO-Klassifikation

Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren wurden nach der zum Diagnosezeitpunkt gültigen WHO Klassifikation klassifiziert. In der histologischen Beurteilung von Fällen mit einem Erstdiagnosedatum vor 2005 liegt dementsprechend die WHO Klassifikation 1991 oder eine frühere Version zugrunde; Fälle mit einer Erstdiagnose ab 2005 sind nach der WHO Klassifikation nach Barnes et al. klassifiziert worden. Im Gießener Kollektiv wurden 246 Patienten histologisch nach WHO 1991 und älteren Versionen beurteilt, 79 Patienten nach der WHO Klassifikation von 2005. (Tab.1)

Inhalt und Änderungen der Klassifikationen wurde im Grundlagenteil ausführlich beschrieben, daher soll hier das Augenmerk auf die Häufigkeit der klinisch verwendeten Bezeichnungen gerichtet werden. Eine Übersicht aller verwendeten Bezeichnungen gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Häufigkeiten histologischer Entitäten nach der WHO Klassifikation 1991 und Ältere bzw. 2005

WHO Klassifikationen maligner epithelialer Speicheldrüsentumoren	1991 und Ältere (Seifert und Sobin)		2005 (Barnes et.al.)	
	N	%	N	%
Gesamt	246	100	79	100
Azinuszellkarzinom	16	6,5	7	8,9
Mukoepidermoides Karzinom	27	11	8	10,1
Adenoidzystisches Karzinom	24	9,8	8	10,1
Polymorphes Low-grade-Adenokarzinom (terminales Gangadenokarzinom)	0	0	0	0
Epithelial-myoepitheliales Karzinom	0	0	1	1,3
Basalzelladenokarzinom	3	1,2	2	2,5
Talgdrüsenkarzinom	0	0	0	0
Talgdrüsenlymphadenokarzinom	**	**	0	0
((Muzinöses) papilläres) Zystadenokarzinom	1	0,4	0	0
Low-Grade cribriformes Zystadenokarzinom	**	**	0	0
Muzinöses Adenokarzinom	4	1,6	0	0
Onkozytäres Karzinom	0	0	0	0
Speichelgangkarzinom	0	0	0	0
Invasiv duktales Karzinom*	2	0,8	4	5,1
Adenokarzinom (NOS)	22	8,9	11	13,9
Malignes Myoepithelium (malignes myoepitheliales Karzinom)	2	0,8	1	1,3
Karzinom im pleomorphen Adenom (böartiger Misch tumor)	8	3,3	1	1,3
Metastasierendes pleomorphes Adenom	**	**	0	0
Plattenepithelkarzinom	65	26,4	15	19
verhornendes Plattenepithel Karzinom*	49	19,9	6	7,6
Kleinzelliges Karzinom	0	0	0	0
Undifferenziertes Karzinom	11	4,5	2**	2,5

WHO Klassifikationen maligner epithelialer Speicheldrüsentumoren	1991 und Ältere (Seifert und Sobin)		2005 (Barnes et.al.)	
Andere Karzinome	2	0,8	6**	7,6
Großzelliges Karzinom**	1	0,4	0	0
Großzelliges nichtverhornendes Karzinom*	2	0,8	3	3,8
Klarzellkarzinom, NOS	**	**	0	0
Karzinom Sarkom	**	**	2	2,5
Lymphoepitheliales Karzinom	**	**	0	0
Sialoblastom	**	**	0	0
Hämangiosarkom*	1	0,4	**	**
Riesenzellsarkom*	1	0,4	**	**
neurogenes Sarkom*	1	0,4	**	**
Malignes fibröses Histiozytom*	0	0	1	1,3

*kommt in beiden WHO Klassifikationen nicht vor **kommt in der entsprechenden WHO Klassifikation nicht vor

Mit Abstand am Häufigsten traten Plattenepithelkarzinome auf, mit 114 nach WHO 1991 und älteren Klassifikationen und 21 nach WHO 2005 klassifiziert. Das Mukoepidermoidkarzinom wurde in 27 Fällen nach WHO 1991 und älteren Klassifikationen beziehungsweise acht Fällen nach WHO 2005 beurteilt, das Adenoid-zystische Karzinom mit 24 bzw. acht Fällen und das Adenokarzinom NOS mit 22 bzw. 11 Fällen traten in ähnlicher Anzahl auf. Azinuszellkarzinome wurden nach WHO 1991 und älteren Klassifikationen 16 Mal sowie nach WHO 2005 sieben Mal diagnostiziert. Das Karzinom im pleomorphen Karzinom kam nach WHO 1991 und älteren Klassifikationen acht Mal vor und nur einmal nach WHO 2005. Das Undifferenzierte Karzinom wurde bei Fällen mit Erstdiagnose vor 2005 11 Mal vergeben. Obwohl diese Entität in die WHO Klassifikation nach Barnes et al. nicht übernommen wurde, kommen nach 2005 zwei Fälle mit der Bezeichnung „Undifferenziertes Karzinom“ vor. Das Basalzelladenokarzinom, das muzinöse Adenokarzinom, das maligne myoepitheliale Karzinom und das Karzinom Sarkom (WHO 2005) wurden in wenigen Fällen diagnostiziert. Die Diagnose papilläres Zystadenokarzinom (WHO 1991 und ältere Klassifikationen) wurde einmal vergeben, genauso wie die Diagnosen epithelial-myoepitheliales Karzinom und großzelliges Karzinom (WHO 2005). Das Hämangiosarkom, das Riesenzellsarkom, das neurogene Sarkom und das maligne fibröse Histiozytom kamen jeweils mit einem Fall vor und sind keiner der WHO Klassifikationen zuzuordnen. Tumorentitäten, wie das polymorphe low-grade Adenokarzinom, das Talg-

drüsenkarzinom, Talgdrüsenlymphadenokarzinom, das onkozytäre Karzinom, das Speicheldrüsengangkarzinom, das kleinzellige Karzinom, das Klarzellkarzinom, das lymphoepitheliale Karzinom und das Sialoblastom, kamen im Gießener Kollektiv gar nicht vor.

Zusammenfassend wurden von 18 Tumorentitäten, die nach der WHO Klassifikation von 1991 unterschieden werden, nur 12 Bezeichnungen verwendet. Dementsprechend wurden sechs Entitäten kein Mal diagnostiziert. Noch mehr fällt dies bei der WHO Klassifikation von 2005 mit 24 Tumorentitäten auf, von denen 15 im Gießener Kollektiv nicht auftraten beziehungsweise nicht vergeben wurden. (Abb.2)

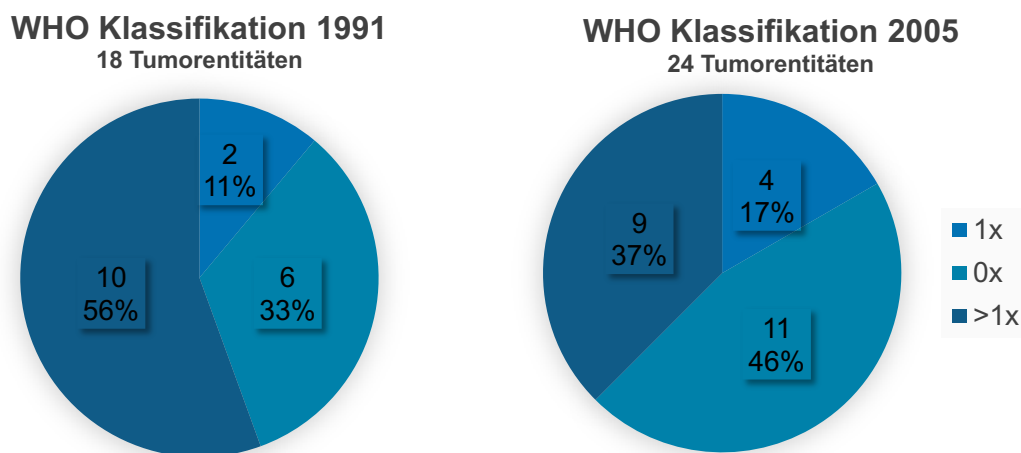


Abbildung 2: Diagnosestellung histologischer Entitäten anhand der WHO-Klassifikation maligner Speicheldrüsentumore.

Die Kreisdiagramme zeigen wie oft eine Tumorentität aus der jeweils gültigen WHO Klassifikation vergeben wurde. Der Anteil der Tumoren, die einmal oder nie festgestellt wurde, ist nach Einführung der neuen Klassifikation in 2005 auf 63% angestiegen.

4.2.2 TNM-Klassifikation und UICC Stadien

Anhand der TNM Klassifikation, die sich aus der Beurteilung des Tumorgewebes durch den Pathologen ergab, wurde ein UICC Stadium für das Staging festgelegt. Patienten mit Diagnosedatum ab 1987 wurden nach der 4. Auflage der TNM Klassifikation klassifiziert, ab 1997 wurde die 5.Auflage, ab 2002 die 6.Auflage und schließlich ab 2009 die 7. Auflage verwendet. Im Januar 2017 wurde die 8. Auflage veröffentlicht. Ebenso wurden Änderungen an der UICC Stadieneinteilung vorgenommen.

Bei 270 Patienten wurde ein T-Stadium dokumentiert, wobei zum Diagnosezeitpunkt überwiegend niedrige T-Stadien bestanden. Bei 31,1% der Patienten wurde ein Carcinoma in situ oder T1 Stadium sowie bei 37% der Patienten ein T2 Stadium vergeben.

T3 und T4 Stadien kamen in 15,2 beziehungsweise 16,7% der Fälle vor. Ein Lymphknotenstatus wurde bei 269 Patienten dokumentiert. Bei 58,7% der Patienten lag zum Diagnosezeitpunkt keine lymphogene Metastasierung vor. 34,2% der Patienten hatten einen positiven Lymphknotenstatus. Bei 273 Patienten wurden ein M-Stadium festgelegt. In 82,1% der Fälle lag bei Erstdiagnose keine Fernmetastasierung vor. Daraus resultiert in mehr als einem Drittel der Fälle (39,3%) ein UICC Stadium IV. In je 22% wurde ein Stadium I oder II vergeben. Stadium III kam in 16,4% der Fälle vor, in 15% konnte kein UICC Stadium festgelegt werden. Alle in diesem Kapitel beschriebenen Zahlenangaben sind Tabelle 3 zu entnehmen.

4.3 Tumorlokalisationen und histologische Subtypen im Gießener Kollektiv

Am häufigsten kamen bösartige tumoröse Veränderungen mit 168 Fällen in der Glandula parotidea vor. 118 maligne Tumoren waren in den kleinen Speicheldrüsen lokalisiert, davon fast 40 in der Mundhöhle. Wangenschleimhaut, Gaumen, Uvula und Oropharynx waren in je knapp 20 Fällen betroffen. Speicheldrüsenkarzinome der Zunge waren mit sechs Fällen eher selten. (Abb. 1d) In der Glandula submandibularis traten 37 Fälle auf und ein Patient hatte einen malignen Tumor der Glandula sublingualis. (Abb. 1c) Tumoren der großen und kleinen Speicheldrüsen unterschieden sich deutlich in der Häufigkeit histologischer Subtypen. (Abb. 3)

In der Parotis kamen in absteigender Reihenfolge Mukoepidermoidkarzinome (N=29), Plattenepithelkarzinome (N=26), Adenokarzinome (N=25), Azinuszellkarzinome (N=23) und adenoid-zystische Karzinome (N=14) vor. Bei 51 Patienten wurde eine andere Histologie diagnostiziert. In der Glandula submandibularis traten am häufigsten adenoid-zystischen Karzinome (N=14), jeweils fünf Fälle von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen sowie vier Mukoepidermoidkarzinome auf. Die häufigste Tumorentität bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen war mit Abstand das Plattenepithelkarzinom mit 104 Fällen. Wenige adenoid-zystische Karzinome, Mukoepidermoid- und Adenokarzinome wurden diagnostiziert.

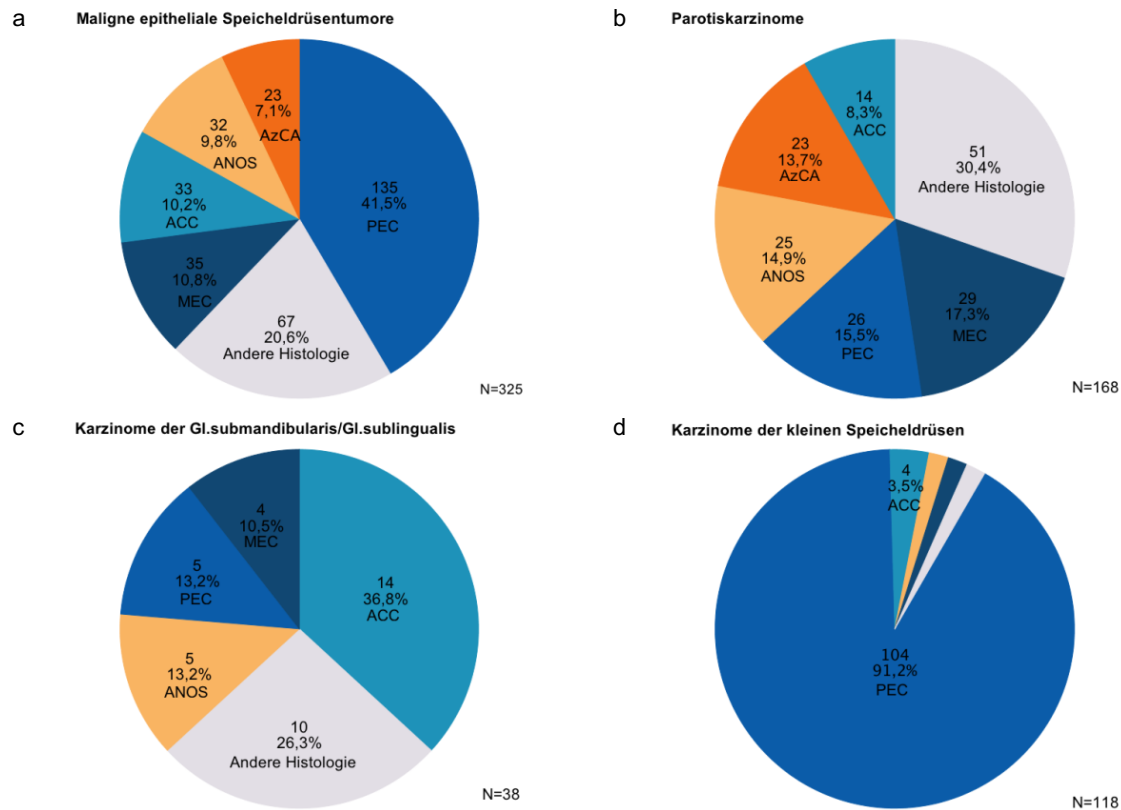


Abbildung 3: Deskriptive Statistik der histologischen Subtypen in verschiedenen Tumorlokalisationen

Analyse der wichtigsten Histologien. Das Plattenepithelkarzinom stellt allgemein die häufigste Tumorentität dar (a); insbesondere Karzinome der kleinen Speicheldrüsen sind zu über 90% Plattenepithelkarzinome (d). Tumorentitäten der großen Speicheldrüsen sind homogener verteilt (b, c). Die Kategorie „Andere Histologie“ fasst Subtypen mit einer Häufigkeit unter 5%(a, c), unter 7%(b) bzw. unter 1%(d) zusammen. ANOS, MEC, „andere Histologien“ kommen in den kleinen Speicheldrüsen mit je 2% vor (d).

Die fünf häufigsten histologischen Subtypen wurden im Hinblick auf patientenbezogene Merkmale untersucht und in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Die fünf häufigen histologischen Subtypen und patientenbezogene Merkmale (Angaben jeweils in Prozent)

		Adenokarzinom	Azinuszell- karzinom	Adenoidzystisches Karzinom	Mukoepidermoid- karzinom	Plattenepithel- karzinom	
N (%)		32 (9,8%)	23 (7,1%)	33 (10,2%)	35 (10,8%)	135 (42,0%)	p- Wert*
Weibliches Geschlecht		43,8	60,9	63,3	40,0	27,4	0,002
Junges Lebensalter (<61 Jahre)		37,5	65,2	54,5	60,0	50,4	0,305
Lokalisation	Parotis (N=168)	75,0	100	42,4	82,9	19,3	0,000
	Submandibularis (N=37)	15,6	0	42,4	11,4	3,7	
	Kleine Speicheldrüsen (N=118)	6,3	0	12,1	5,7	77,0	
T	T1/2	53,1	69,6	63,6	68,6	54,1	0,131
	T3/4	25,0	8,7	18,2	14,3	34,8	
N	N0	34,4	60,9	72,7	51,4	47,4	0,013
	\geq N1	46,9	17,4	15,2	25,7	41,5	
M	M0	62,5	78,3	69,7	65,7	75,6	0,153
	M1	21,9	0,0	15,2	14,3	11,9	
Stadium (UICC)	I/II	31,3	56,5	60,6	48,6	30,4	0,006
	III/IV	56,3	21,7	30,3	34,3	56,3	
Grading	Low Grade (G1/G2)	31,3	26,1	12,1	28,6	51,9	0,000
	High Grade (G3/G4)	21,9	0,0	0,0	2,9	8,1	
	unbekannt	46,9	73,9	87,9	68,6	40,0	
Therapie	Alleinige Operation	53,1	82,6	63,6	60,0	20,7	0,000
	Operation und adjuvante RT/RCT	43,8	17,4	18,2	31,4	49,6	
	definitive RT/RCT	3,1	0,0	18,2	8,6	29,6	
Facialiserhalt	Ja	15,6	26,1	6,1	14,3	0,0	0,001
	Nein	3,1	0,0	0,0	2,9	1,5	
Neckdissection	Nein	3,1	13,0	6,1	5,7	14,1	0,305
	Ja	43,8	21,7	18,2	37,1	37,0	
Rezidiv	Nein	68,8	78,3	66,7	82,9	77,0	0,324
	Ja	31,3	17,4	30,3	14,3	22,2	
Mittlere Follow-up-Zeit [in Jahren]		8,2	10,2	10,8	8,8	5,9	
Mittleres Überleben [in Jahren]		6,9	10,4	10,7	3,1	4,4	

*: Chi-Quadrat oder non-Parameterischer Test

Signifikante Unterschiede ergaben sich in der Geschlechterverteilung, so kamen bei Frauen Azinuszellkarzinome oder adenoid-zystische Karzinome in ähnlicher Anzahl vor (60,9% bzw. 63,3%), während Männer vor allem von Plattenepithelkarzinomen (72,6%) und Mukoepidermoidkarzinomen (60%) betroffen waren.

In Bezug auf den Lymphknotenstatus gab es ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Tumorentitäten. Ähnlich häufig wurde bei Adenokarzinomen (46,9%) und Plattenepithelkarzinomen (41,5%) ein positiver Lymphknotenstatus erhoben. Keine lymphogene Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt ergab sich in 61% bei Azinuszellkarzinomen und in 73% bei adenoid-zystischen Karzinomen.

Unterschiede zwischen den fünf häufigsten Histologien bezüglich der TNM-Stadien sind in den Abbildungen 2a bis 2c dargestellt.

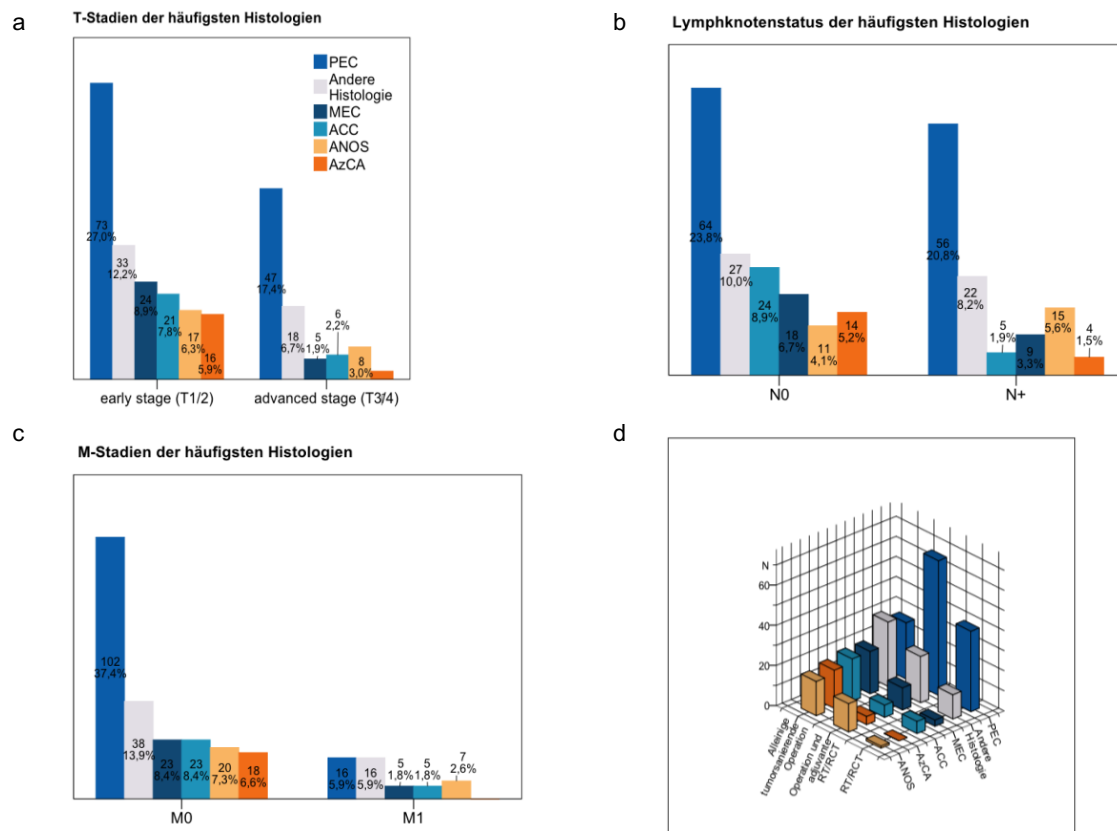


Abbildung 4: TNM Stadien und Therapie der häufigsten histologischen Subtypen (N=325)

Darstellung der Tumorstadien und Therapieunterschiede bei den wichtigsten Histologien. Speicheldrüsentumore werden im Allgemeinen schon in frühen Stadien (T1/T2) diagnostiziert. In den meisten Fällen besteht ein negativer Lymphknotenstatus und keine Fernmetastasierung. Daher erhielten die meisten Patienten eine primäre Operation. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wurden häufiger auch adjuvant, (meist Strahlentherapie) oder palliativ (primäre Strahlentherapie oder seltener Radiochemotherapie) behandelt.

Außerdem wurde bei Azinuszellkarzinomen und adenoidzystischen Karzinomen ein niedriges UICC Stadium vergeben (56,5% bzw. 60,6%), während zu je 56% Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome ein hohes UICC Stadium erhielten.

Im gesamten Gießener Kollektiv wurde nur in 140 Fällen der Malignitätsgrad dokumentiert. Die Mehrheit der Plattenepithelkarzinome (53%) waren als low-grade Tumoren eingeteilt worden gegenüber 8,1% high-grade Tumoren. In einem Drittel kamen Adenokarzinome mit hohem Malignitätsgrad vor und zu 22% mit niedrigem

Malignitätsgrad. Mukoepidermoidkarzinome und Azinuszellkarzinome wurden in vergleichbarer Größenordnung als low-grade Tumoren dokumentiert (28,6% bzw. 26,1%). Alle anderen Fälle waren unbekannt.

Signifikante Unterschiede ergaben sich auch bei den gewählten Therapieverfahren, der Radikalität und dementsprechend auch bezüglich des Facialiserhalts bei Operation. Diese Unterschiede sollen im Teil zu den Therapieverfahren genauer beschrieben werden.

Keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung ergaben sich in der Altersverteilung, bei den T und M-Stadien und in der Anzahl der durchgeführten Neckdissections sowie in der Rezidivhäufigkeit

4.4 Therapieverfahren im Gießener Kollektiv

Die primär chirurgische Sanierung wurde in 138 Fällen vorgenommen. 112 Patienten erhielten nach der Operation eine adjuvante Strahlentherapie. In 49 Fällen wurde eine palliative Strahlentherapie durchgeführt. Jeweils 11 Patienten wurden mit einer palliativen oder adjuvanten Radiochemotherapie behandelt. Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie war mit zwei Fällen die Ausnahme.

Die Entscheidung für einen Therapieansatz fiel je nach UICC Stadium, dieser Zusammenhang wird in Tabelle 6 ausführlich aufgeführt.

Tabelle 6: Therapieverfahren in Abhängigkeit von Tumorstadium und Subtyp

		unbekannt	Alleinige Operation	Operation gefolgt von adjuvanter RT/RCT	Alleinige Strahlentherapie	Definitive Radiochemotherapie	
		2 (0,6)	138 (42,5)	125 (38,5)	49 (15)	11 (3,4)	p-Wert*
Stadium (UICC)	I	1 (1,6)	47 (75,8)	11 (17,7)	3 (4,8)	0 (0)	0,000
	II	0 (0)	29 (48,3)	25 (41,7)	6 (10,0)	0 (0)	
	III	0 (0)	16 (35,6)	20 (44,4)	8 (17,8)	1 (2,2)	
	IV	0 (0)	21 (19,4)	57 (52,7)	20 (18,5)	10 (9,3)	
	unbekannt	1 (2,0)	25 (50,0)	12 (24,0)	12 (24,0)	0 (0)	
Häufigste histologische Subtypen	ANOS	0 (0)	17 (53,1)	14 (43,8)	1 (3,1)	0 (0)	0,000
	AzCA	0 (0)	19 (82,6)	4 (17,4)	0 (0)	0 (0)	
	ACC	0 (0)	21 (63,6)	6 (18,2)	6 (18,2)	0 (0)	
	MEC	0 (0)	21 (60,0)	11 (31,4)	3 (8,6)	0 (0)	
	PEC	1 (0,7)	28 (20,7)	67 (49,7)	30 (22,2)	9 (6,7)	
	Andere	1 (1,5)	32 (47,8)	23 (33,3)	9 (13,4)	2 (3,0)	

*: Kontingenztafel-Analyse

So wurde bei 76 % der Patienten mit Stadium I eine primär chirurgische Therapie gewählt und in fast 18% der Fälle eine adjuvante Strahlentherapie angeschlossen. Ab Stadium III wurde häufiger ein adjuvantes Therapiekonzept durchgeführt, zwar mit 36% primär operativem Ansatz, häufiger aber (44,4%) mit adjuvanter Strahlentherapie kombiniert. 18% der Patienten wurden primär bestrahlt. In Stadium IV wurde in den meisten Fällen eine adjuvante Strahlentherapie nach operativer Sanierung angeschlossen (52,7%), in ähnlicher Anzahl wurde eine primäre Operation oder primäre Strahlentherapie in palliativer Absicht durchgeführt (19,4% bzw. 18,5%). In 9 % der Fälle wurde eine Radiochemotherapie durchgeführt und in 7% eine adjuvante Radiochemotherapie angeschlossen.

Auch die Tumorphistologie schien die Therapieentscheidung zu beeinflussen, was ebenfalls in Tabelle 6 aufgeführt und in Abbildung 2d graphisch dargestellt wird. So wurden Azinuszellkarzinome meist primär operativ versorgt (82,6%) und ansonsten adjuvant bestrahlt.

Adenokarzinome, adenoid-zystische Karzinome und Mukoepidermoidkarzinome sowie andere Histologien wurden überwiegend primär chirurgisch versorgt (53,1%, 63,6%, 60% bzw. 47,8%) oder erhielten eine adjuvante Radiatio (37,5%, 15,2%, 31,4% bzw. 32,8%). Adenoid-zystische Karzinome erhielten außerdem in 18,2% der Fälle eine primäre Strahlentherapie. Plattenepithelkarzinome wurden meistens adjuvant bestrahlt oder erhielten eine primäre Strahlentherapie (43% bzw. 22,2%); in 20,7% der Fälle wurde eine primäre Operation durchgeführt. Chemotherapien wurden insgesamt eher selten durchgeführt. Bei Plattenepithelkarzinomen wurde bei 5% der Patienten eine adjuvante Radiochemotherapie beziehungsweise bei 7% eine palliative Radiochemotherapie gewählt.

Für die weitere Analyse wurden die Therapieverfahren in drei Gruppen zusammengefasst, sodass im Weiteren nur zwischen alleiniger tumorsanierender Operation, Operation und adjuvanter Therapie sowie Radiotherapie beziehungsweise Radiochemotherapie unterschieden wird.

4.5 Überlebenszeitanalyse im Gießener Kollektiv

Das mittlere Follow-Up im Gießener Kollektiv betrug 88,8 Monate und es verstarben in diesem Zeitraum 64% der Patienten. Das 5-Jahresüberleben wurde für 287 Patienten mit 47% berechnet; für 38 Patienten fehlte ein Sterbedatum beziehungsweise ein Datum der letzten Nachsorge, sodass der Status lebend oder verstorben nicht sicher vergeben werden konnte.

4.5.1 Kaplan-Meier Methode

Es wurde zunächst eine Überlebenszeitanalyse mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode und dem Logrank Test hinsichtlich verschiedener Patientenmerkmale durchgeführt. Unter Anderem zeigte sich ein signifikanter Unterschied im 10-Jahres-Überleben zwischen Männern und Frauen. 46% der Frauen leben noch nach 10 Jahren, während Männer nur ein 10-Jahres-Überleben von etwa 26 % haben. (Abb.3a, Tab.7)

Patienten mit Tumoren der kleinen Speicheldrüsen scheinen ein signifikant schlechteres 10-Jahres-Überleben im Gegensatz zur Tumorlokalisation in den großen Speicheldrüsen zu haben. Patienten mit Tumoren der Gl. submandibularis bzw. sublingualis zeigen ein 10-Jahres-Überleben von 52% gegenüber knapp 30% bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen. Zwischen Tumoren der großen Speicheldrüsen zeigt der Logrank Test keine signifikanten Unterschiede. (Abb. 3b, Tab.7)

Bei verschiedenen UICC Stadien hatten Patienten mit Stadium I das beste 10-Jahres-Überleben mit über 70% und mit Stadium IV das Schlechteste mit etwas über 20%. Signifikante Unterschiede im Logrank Test zeigten sich zwischen Stadium I und II und gegenüber den jeweils höheren Stadien; nicht signifikant war der Unterschied im 10-Jahres-Überleben zwischen Patienten mit einem Tumorstadium III oder IV. (Abb. 4a)

Zu den Therapieverfahren kann man festhalten, dass Patienten, die primär chirurgisch behandelt werden, ein signifikant besseres 10-Jahresüberleben (47,2% 10 JOS) haben gegenüber Patienten, die eine adjuvante Therapie (27,5% 10 JOS) erhalten oder nicht chirurgisch saniert (20,3% 10 JOS) werden (Tab.7). Zwischen den beiden letzteren Therapieoptionen gibt es keinen signifikanten Überlebensunterschied. (Abb. 3d)

Tabelle 7: Überleben unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren

		2JOS	5JOS	10JOS	p-Wert
Geschlecht	W	77,8%	64,2%	45,9%	0,000
	M	69,5%	47,2%	25,8%	
Alter	<61 Jahre	82,3%	67,4%	48,9%	0,000
	≥61 Jahre	63,2%	40,4%	18,5%	
Lokalisation	Gl.submandibularis Ca/ Gl.sublingualis	81,5%	63,0%	51,9%	0,141
	Kleine Speicheldrüsen	70,9%	45,9%	29,7%	0,034
	Parotis Ca	72,1%	58,1%	33,1%	Referenz*
Histologien	Andere Histologie	76,3%	52,5%	25,4%	
	ANOS	77,8%	63,0%	44,4%	Referenz*
	ACC	100,0%	89,5%	52,6%	0,085
	AzCA	88,0%	88,0%	64,0%	0,118
	MEC	65,5%	58,6%	44,8%	0,335
	PEC	64,3%	39,1%	23,4%	0,013
UICC Stadium	I/II	86,5%	72,1%	46,2%	0,000
	III/IV	59,6%	36,2%	21,0%	0,000
	unbekannt	80,0%	64,4%	42,2%	
T-Stadium	early stage (T1/2)	78,9%	60,2%	37,3%	0,000
	advanced stage (T3/4)	52,7%	28,9%	15,8%	
Lymphknotenstatus	N0	80,1%	61,6%	37,7%	0,000
	≥N1	58,0%	35,0%	22,0%	
Fernmetastasen	M0	75,4%	57,7%	34,7%	0,000
	M1	61,4%	28,9%	20,0%	

		2JOS	5JOS	10JOS	p-Wert
Therapieverfahren	Primäre tumorsanierende Operation	80,6%	74,1%	47,2%	Referenz*
	Operation und adjuvante Therapie (RT/RCT)	75,8%	45,8%	27,5%	0,000
	RT/RCT	50,9%	32,2%	20,3%	0,000
Neckdissection	Nein	75,0%	50,0%	20,0%	0,363
	Ja	77,5%	57,8%	44,1%	
	unbekannt	69,3%	51,5%	28,5%	
Facialiserhalt	Nein	50,0%	50,0%	50,0%	0,330
	Ja	88,9%	72,2%	22,2%	
	unbekannt	71,7%	52,4%	34,1%	

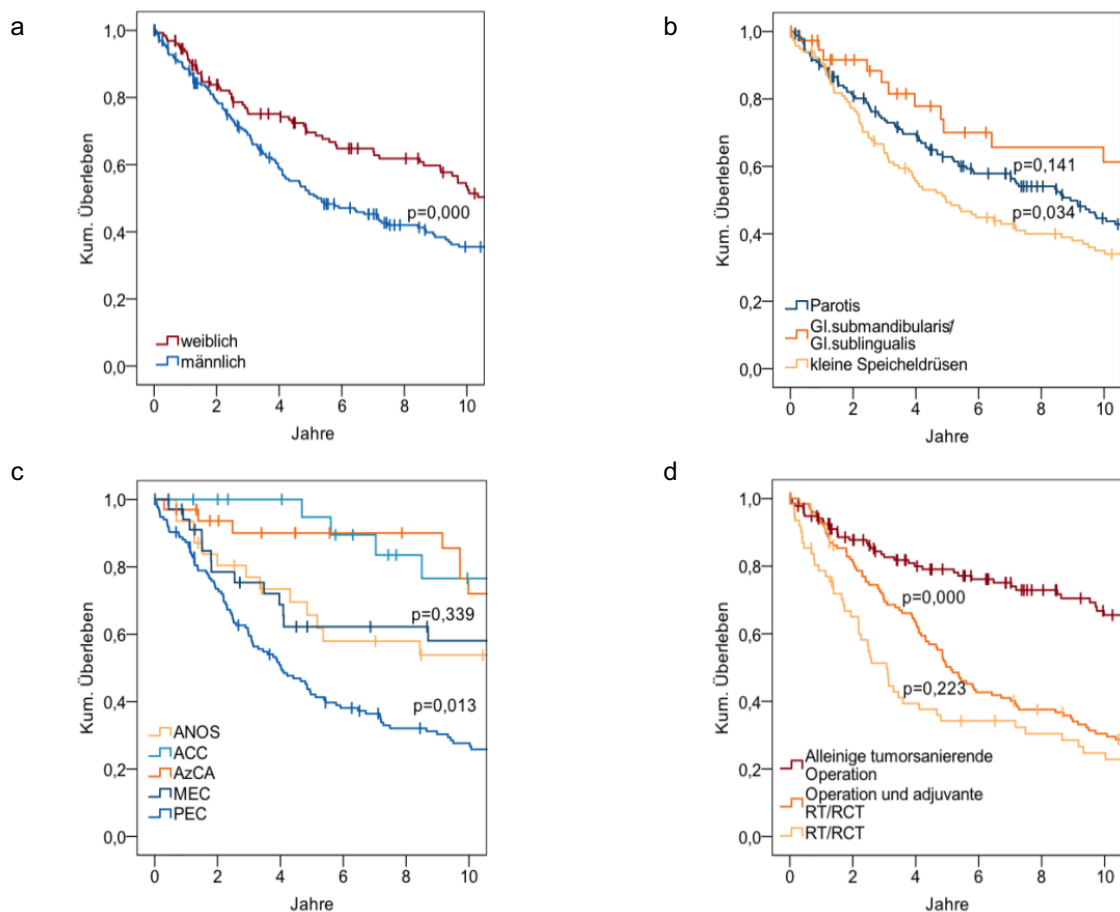


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung demographischer Parameter beim Speicheldrüsenkarzinom (N=325).

Günstige Faktoren für ein längeres Überleben sind ein weibliches Geschlecht (a), die Lokalisation in den großen Speicheldrüsen (b) und bestimmte histologische Entitäten (c). Das Azinuszellkarzinom (AzCa) hat die günstigste und das Plattenepithelkarzinom (PEC) die ungünstigste Prognose. Nach alleiniger tumorsanierender Operation ist die Prognose besser (d).

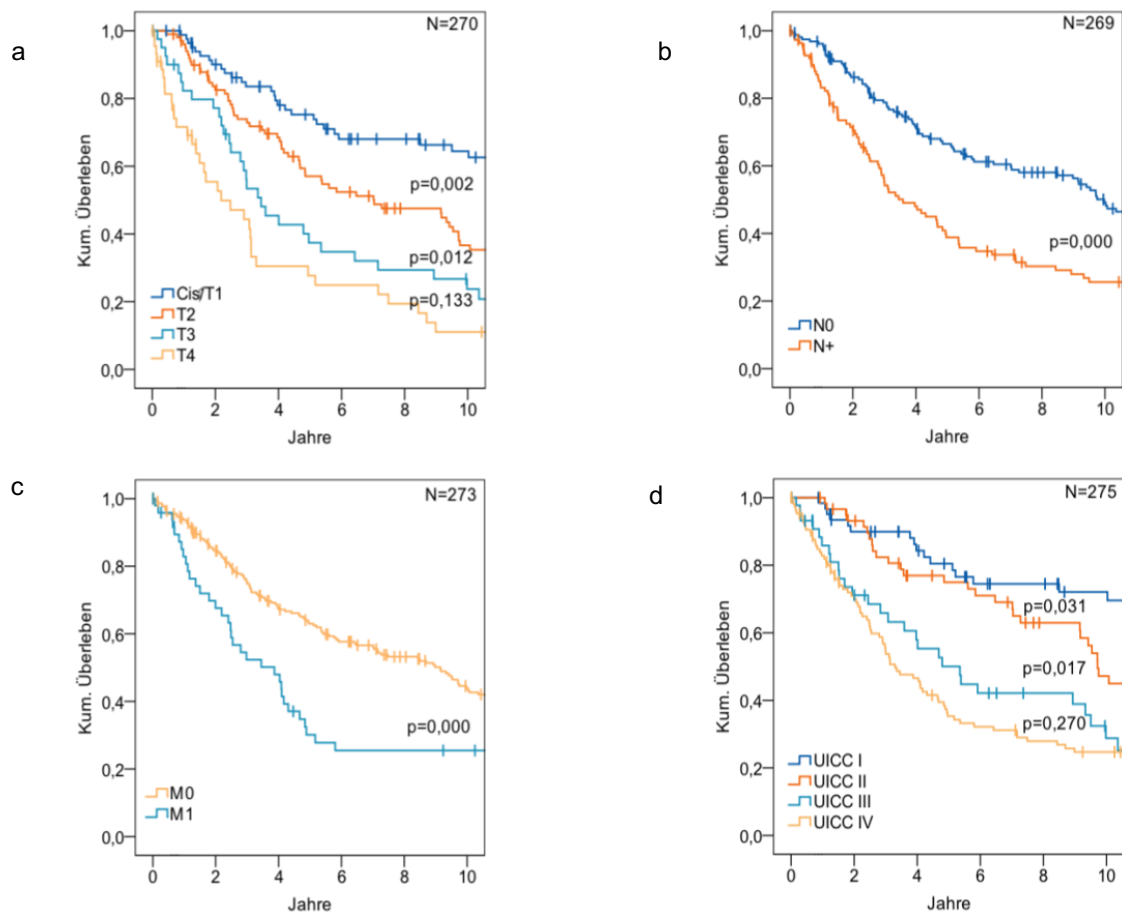


Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.

Prognostisch aussagekräftig erscheinen der Lymphknotenstatus und Fernmetastasen. Signifikante Unterschiede im 10-Jahresüberleben zeigen sich nur zwischen frühen Tumorstadien. Das Outcome von Patienten mit einem T3-Stadium bzw. Stadium III (UICC) unterscheidet sich nicht signifikant von höheren Tumorstadien.

Eine genauere Analyse des 5-Jahres-Überlebens nach Tumorstadium und Therapieverfahren bei Tumorlokalisation in der Parotis, der Gl. submandibularis bzw. sublingualis oder in den kleinen Speicheldrüsen ist in Tabelle 8 dargestellt.

Das Tumorstadium wurde in niedriges Stadium (I/II) und hohes Stadium (III/IV) zusammengefasst.

Tabelle 8: 5-Jahres-Überleben nach Therapieverfahren unter Berücksichtigung von Lokalisation und UICC Stadium unizentrisch

		Tumorlokalisierung (N(%))			
UICC Stadium		Gl.parotidea	Gl.submandibularis/ Gl.sublingualis	kleine Speicheldrüsen	Gesamtsumme
I/II	Alleinige tumor-sanierende Operation	31 (91,2)	4 (66,7)	12 (66,7)	47 (81)
	Operation und adjuvante Therapie (RT/RCT)	13 (61,9)	0 (0)	8 (53,3)	21 (58,3)
	RT/RCT	2 (100)	1 (100)	4 (57,1)	7 (70)
	Gesamtsumme	46 (80,7)	5 (71,4)	24 (60)	75 (72,1)
III/IV	Alleinige tumor-sanierende Operation	7 (53,8)	5 (62,5)	3 (42,9)	15 (53,6)
	Operation und adjuvante Therapie (RT/RCT)	13 (33,3)	3 (60)	12 (42,9)	28 (38,9)
	RT/RCT	1 (7,1)	0 (0)	6 (27,3)	7 (18,4)
	Gesamtsumme	21 (31,8)	8 (53,3)	21 (36,8)	50 (36,2)

(Analysiert wurden 286/325 (83%) Patienten, davon unbekanntes UICC Stadium N=44, ausgeschlossen wurden Patienten ohne Sterbedatum bzw. Beobachtungszeitraum <5 Jahre)

Allgemein hatten Patienten mit primärer Operation bei niedrigem Tumorstadium zu 81% eine Überlebenszeit von mindestens fünf Jahren, bei Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie immerhin noch 58%. Bei hohem Tumorstadium hatten Patienten, die mit adjuvanter Therapie behandelt wurden, ein 5-Jahres-Überleben von 39%. Erhielten Patienten keine Operation, sondern eine palliative Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie, lebten nach fünf Jahren noch 18%.

Bei genauerer Betrachtung der Tumorlokalisierung fiel auf, dass bei niedrigem Stadium und primärer Operation, Patienten mit Parotistumoren mit 91% eine Überlebenszeit von über fünf Jahren zeigten, mit Tumoren der Gl. submandibularis/sublingualis und der kleinen Speicheldrüsen nur in jeweils 67%. Von adjuvanter Therapie schienen vor allem

Patienten mit Parotistumoren zu profitieren, mit einer Überlebenszeit von über fünf Jahren mit 62% gegenüber 53% bei Patienten mit Tumoren der kleinen Speicheldrüsen. Bei höherem Tumorstadium hatten bei primärer Operation 63% der Patienten mit Gl.submandibularis/Gl.sublingualis Tumoren ein Überleben länger als fünf Jahre, mit Parotistumoren in nur 54% der Fälle und mit Tumoren der kleinen Speicheldrüsen nur in 43%. Bei adjuvanter Therapie hatten 33% der Patienten mit Parotistumoren ein Überleben über fünf Jahren gegenüber 43% der Patienten mit Tumorlokalisation in den kleinen Speicheldrüsen. Erhielten Patienten keine Operation überlebten Patienten mit Parotistumoren in 7% über fünf Jahre und in 27% Patienten mit Tumoren der kleinen Speicheldrüsen. 29 Patienten hatten ein unbekanntes Tumorstadium und sollen hier nicht näher beschrieben werden.

Auch bei verschiedenen Tumorentitäten gibt es Unterschiede im 10-Jahres-Überleben (Abb. 3c). Signifikante Unterschiede zeigten sich im Logrank Text allerdings nur beim Plattenepithelkarzinom, das mit 23% das schlechteste 10-Jahres-Überleben aufweist. Das beste 10-Jahresüberleben haben Azinuszellkarziome und adenoid-zystische Karzinome mit 52% und 64%. Vergleichbar sind auch Mukoepidermoid- und Adenokarzinome mit 45% und 44% 10-Jahres-Überlebensrate. (Tab. 7)

Ähnlich, wie zuvor beschrieben bei verschiedenen UICC Stadien (Abb. 4d), verhält es sich bei verschiedenen T-Stadien (Abb. 4a). Zwischen der 10-Jahresüberlebensrate von T1- und T2-Tumoren gibt es einen signifikanten Unterschied (T1-Stadium ca. 65%, T2-Stadium ca. 35%), genauso wie zu den jeweils höheren Stadien (T3-Stadium ca. 25%, T4-Stadium ca. 10%). Zwischen T3- und T4-Tumoren gibt es keinen signifikanten Unterschied im Überleben. Deutlich wird aber ein signifikanter Unterschied bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus. Das 10-Jahresüberleben verschlechtert sich von etwa 38% ohne Lymphknotenbefall auf 22% bei lymphogener Metastasierung (Abb. 4b). Vergleichbar ist die 10-Jahresüberlebensrate beim Vorkommen von Fernmetastasen mit knapp über 35% bei M0- und 20% bei M1-Stadium (Abb. 4c).

Bei den Therapieverfahren zeigte sich für einen primär operativen Therapieansatz die signifikant beste Prognose mit einem 10-Jahresüberleben von über 47%. Zwischen Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten oder nicht operiert wurden und dementsprechend palliativ behandelt wurden, gab es keine signifikanten Unterschiede. Das 10-Jahresüberleben entsprach unter 28% beziehungsweise 20% (Abb.3d).

4.5.2 Häufigkeitsverteilung mittels Fisher's Exakt Test oder Chi²-Test

Zunächst wurde ein Fisher's Exakt Test bei unter 20 getesteten Fällen beziehungsweise bei über 60 getesteten Fällen ein Chi²-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen den Variablen, des zuvor nach klinischen Gesichtspunkten erstellten Variablensets, herauszustellen.

Alle Variablen wurden gegeneinander getestet; die p-Werte sind in Tabelle 9 in einer Matrix dargestellt, Zahlen zu Häufigkeiten ergaben sich aus den oben genannten statistischen Verfahren.

Tabelle 9: p-Werte aus dem Fisher-Exakt Test bzw. Chi²-Test der untersuchten Variablen unizentrisch

	mittleres Alter (61 Jahre/ ≥61 Jahre)	Geschlecht	Lokalisation	Häufigste Histologien	UICC Stadium (I/II/III+IV)	Radikale Operation	Therapie- verfahren	Rezidiv
mittleres Alter (61 Jahre/ ≥61 Jahre)		0,259	0,002	0,125	0,367	0,072	1,000	0,691
Geschlecht	0,259		0,002	0,002*	0,002	0,001	0,002	0,787
Lokalisation	0,002	0,002		0,000*	0,405	0,000	0,000	0,712
Häufigste Histologien	0,125	0,002*	0,000*		0,003*	0,008	0,000	0,006
UICC Stadium (I/II/III+IV)	0,367	0,002	0,405	0,003*		0,008	0,000	0,006
Radikale Operation	0,072	0,001	0,000	0,000*	0,008		0,002	0,345
Therapie- verfahren	1,000	0,002	0,000	0,000*	0,000	0,002		0,000
Rezidiv	0,691	0,787	0,712	0,467	0,006	0,345	0,000	

p-Werte: Exakte Signifikanz (zweiseitig), *Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)

In Bezug auf die zwei Altersgruppen, die zum einen Patienten mit einem Erkrankungsalter unter 61 Jahre und zum anderen Patienten ab 61 Jahren und höheren Alters berücksichtigen, ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Tumorklassifikation. So hatten Patienten in der jüngeren Altersgruppe mit 73 Fällen am häufigsten

Tumoren der kleinen Speicheldrüsen; Patienten höheren Alters hatten häufiger Parotiskarzinome (N=100).

Zwischen den Geschlechtern gab es signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen, der UICC Stadien, der Radikalität der Operation, in der Wahl der Therapieverfahren und im Vorkommen verschiedener Tumorentitäten. Bei der zuletzt genannten Variable wurde ein Chi²-Test durchgeführt. Bei Frauen kamen eher Parotiskarzinome vor (N=79) und weniger Karzinome der kleinen Speicheldrüsen (N=32) während bei Männern Parotiskarzinome und Karzinome der kleinen Speicheldrüsen in ähnlicher Anzahl vorkamen (N=89; N=86). Karzinome der Gl. submandibularis/sublingualis traten bei beiden Geschlechtern am seltensten und in vergleichbarer Anzahl auf (W: N=18; M: N=20). Am häufigsten waren beide Geschlechter von Plattenepithelkarzinomen betroffen (W: N=37; M: N=98) gefolgt von Tumoren der Gruppe „andere Histologien“ (W: N=29; M: N=38). An dritter Stelle standen bei Frauen adenoid-zystische Karzinome und bei Männern Mukoepidermoidkarinome mit jeweils 20 Fällen. In den meisten Fällen bestand zum Diagnosezeitpunkt ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium nach UICC; bei Frauen kam Stadium III/IV in 49 Fällen vor. Besonders deutlich fiel dies aber bei den betroffenen Männern auf mit 104 Fällen im Stadium III/IV. Dies spiegelte sich auch in der Wahl des Therapieverfahrens wieder: Männer erhielten am häufigsten eine adjuvante Therapie mit 83 Fällen, Frauen hingegen wurden am häufigsten primär operiert (N=70). Auch wurde bei Männern im Vergleich zu Frauen häufiger eine palliative Therapie gewählt und keine Operation durchgeführt (N=45; N=17). Bei der Mehrheit der Männer wurde ein radikaler Therapieansatz gewählt (N=95), bei Frauen wurde etwa gleich häufig nicht radikal oder radikal therapiert (N=45; N=47).

Bei den verschiedenen Tumorlokalisationen gab es signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von verschiedenen Tumorentitäten (Chi²-Test); dies wurde ausführlich in Kapitel 4.3 beschrieben. Außerdem gab es Unterschiede in der Häufigkeit der Wahl des Therapieverfahrens sowie im Einsatz eines radikalen Operationsverfahrens. So wurden Tumoren der großen Speicheldrüsen eher primär operativ behandelt (N=107) und Tumoren der kleinen Speicheldrüsen einer adjuvanten Therapie zugeführt (N=52). Eine primäre Operation oder ein palliatives Verfahren wurde bei Tumorbefall der kleinen Speicheldrüsen etwa gleich häufig gewählt (N=31; N=35). 66 Patienten mit Tumoren der großen Speicheldrüsen erhielten eine adjuvante Therapie. Radikal wurden vor allem Tumoren der kleinen Speicheldrüsen operiert mit 69 Fällen, ausschließlich radikal wurden Tumoren der Gl. Submandibularis /sublingualis therapiert (N=14). Parotiskarzinome wurden hingegen häufiger nicht radikal (N=79) als radikal operiert (N=60).

Auch bei den verschiedenen Histologien und UICC Stadien scheint unterschiedlich häufig, eine bestimmte, unter Umständen radikale Therapie gewählt worden zu sein. Signifikante Unterschiede sind bei beiden Variablen auch in der Rezidivhäufigkeit zu verzeichnen. Zwischen den unterschiedlichen Tumorentitäten existieren signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der UICC Stadien. Auf Unterschiede beim Tumorstadium und der Wahl des Therapieverfahrens bei verschiedenen Tumorentitäten wurde bereits ausführlich in Kapitel 4.3 und 4.4 eingegangen. In Bezug auf verschiedene Tumorentitäten blieben die Patienten häufiger rezidivfrei. Adenokarzinome, adenoid-zystische Karzinome und Plattenepithelkarzinome wurde ein eher radikales Therapievorgehen gewählt.

Eine radikale Operation scheint bei den verschiedenen Therapieverfahren unterschiedlich häufig gewählt worden zu sein, das heißt bei einem adjuvanten Verfahren wurde eher radikal operiert (N=85). Die primäre Operation wurde nur unwesentlich häufiger radikal durchgeführt als nicht radikal (N=59, N=51). Je nach Therapieverfahren variiert auch die Rezidivhäufigkeit; so zeigten sich für ein radikales Vorgehen 104 rezidivfreie Patienten gegenüber 40 Rezidiven und für ein nicht radikales Vorgehen 64 rezidivfreie Patienten gegenüber 18 Rezidive.

4.5.3 Cox Regressionsanalyse

Die zuvor festgelegten acht Variablen wurden mittels univariater Cox-Regressionsanalyse untersucht (Tab. 10).

*Tabelle 10: Univariate Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit unizentrisch (*Referenzgröße der Cox Regression)*

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)		Fälle	
				Unterer	Oberer	Tod	Zensiert
Mittleres Erkrankungsalter (<61Jahre/≥61 Jahre)	0,912	0,000	2,489	1,865	3,321	209	113
Geschlecht	0,536	0,000	1,709	1,278	2,286	209	113
Gl.parotidea*		0,013				208	113
Gl.submandibularis/ sub-lingualis (1)	-0,391	0,147	0,677	0,399	1,147		
kleine Speicheldrüsen (2)	0,307	0,035	1,359	1,022	1,806		
Gl.submandibularis/ sub-lingualis*		0,013				208	113

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)		Fälle	
				Unterer	Oberer	Tod	Zensiert
kleine Speicheldrüsen (1)	0,697	0,010	2,009	1,180	3,419		
Gl.parotidea (2)	0,391	0,147	1,478	0,872	2,505		
Stadium I*		0,000				187	85
Stadium II (1)	0,489	0,050	1,631	1,000	2,662		
Stadium III/IV (2)	1,183	0,000	3,264	2,153	4,949		
Stadium II		0,000				187	85
Stadium III/IV (1)	0,694	0,000	2,001	1,387	2,887		
Stadium I (2)	-0,489	0,050	0,613	0,376	1,000		
Radikale Operation	0,199	0,288	1,220	0,846	1,760	144	81
Alleinige tumorsanierende Operation*		0,000				209	113
Operation und adjuvante Therapie (RT/RCT) (1)	,925	0,000	2,522	1,816	3,503		
RT/RCT (2)	1,115	0,000	3,051	2,073	4,489		
Operation und adjuvante Therapie (RT/RCT)*		0,000				209	113
RT/RCT (1)	0,190	0,274	1,209	0,861	1,700		
Alleinige tumorsanierende Operation (2)	-0,925	0,000	0,396	0,285	0,551		
Rezidiv	0,287	,064	1,333	0,984	1,806	209	110

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen ($p=0,000$); Patienten mit einem Erkrankungsalter von 61 Jahren und älter scheinen ein 2,5-fach höheres Sterberisiko zu haben ($B=0,912$, $\text{Exp}(B)=2,489$, $\text{KI} (95\%)= 1,865-3,321$), als Patienten jüngeren Alters.

Genauso scheinen Männer ein signifikant höheres Sterberisiko zu haben mit einer Hazard Ratio von 1,7 ($B=0,536$, $\text{Exp}(B)=1,709$, $\text{KI} (95\%)=1,278-2,286$, $p=0,000$). Bezüglich des Geschlechts und der Altersgruppe wurden 209 Todesfälle und 113 zensierte Fälle, also die Patienten, für die zum Beispiel ein aktueller Nachsorgetermin dokumentiert ist und die dementsprechend noch leben, miteingeschlossen.

Bei den verschiedenen Tumorlokalisationen zeigte sich, dass Patienten mit einem Parotiskarzinom oder einem malignen Tumor in der Gl.submandibularis beziehungsweise

sublingualis eine signifikant bessere Prognose zu haben scheinen, als mit einem malignen Tumor der kleinen Speicheldrüsen ($B=0,307$, $\text{Exp}(B)=1,359$, $\text{KI (95\%)}=1,022-1,806$, $p=0,035$; $B=0,697$, $\text{Exp}(B)=2,009$, $\text{KI (95\%)}=1,180-3,419$, $p=0,01$). Untersucht wurden im Hinblick auf die Tumorlokalisation 321 Patient mit 208 Todesfällen und 113 zensierten Fällen.

Die sechs häufigsten Tumorhistologien wurden in der Cox Regression untersucht, dabei wurden 209 Todesfälle und 113 zensierte Fälle gezählt. Die schlechteste Prognose scheint das Plattenepithelkarzinom gegenüber allen anderen untersuchten Tumorentitäten zu haben (Tab. 11).

*Tabelle 11: Univariate Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit unizentrisch (*Referenzgröße der Cox Regression)*

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)		Fälle	
				Unterer	Oberer	Tod	Zensiert
ANOS*		0,000				209	113
ACC (1)	-0,767	0,069	0,464	0,203	1,062		
AzCA (2)	-0,555	,116	0,574	0,287	1,148		
MEC (3)	-0,364	,293	,695	0,353	1,369		
PEC (4)	0,622	,013	1,862	1,142	3,035		
Andere Histologie (5)	0,190	,494	1,210	0,701	2,087		
ACC*		0,000				209	113
AzCA (1)	0,213	0,632	1,237	0,518	2,955		
MEC (2)	0,403	0,358	1,497	0,634	3,536		
PEC (3)	1,389	0,000	4,009	1,953	8,229		
Andere Histologie (4)	0,957	0,013	2,605	1,220	5,561		
ANOS (5)	0,767	0,069	2,153	0,942	4,924		
AzCA*		0,000				209	113
MEC (1)	0,191	0,608	1,210	0,584	2,510		
PEC (2)	1,176	0,000	3,242	1,852	5,674		
Andere Histologie (3)	0,745	0,017	2,106	1,145	3,874		
ANOS (4)	0,555	0,116	1,741	0,871	3,479		
ACC (5)	-0,213	0,632	0,809	0,338	1,932		
MEC*		0,000				209	113
PEC (1)	0,985	0,000	2,678	1,557	4,607		

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)		Fälle	
				Unterer	Oberer	Tod	Zensiert
Andere Histologie (2)	0,554	0,067	1,740	0,961	3,151		
ANOS (3)	0,364	0,293	1,439	0,731	2,832		
ACC (4)	-0,403	0,358	0,668	0,283	1,578		
AzCA (5)	-0,191	0,608	0,826	0,398	1,714		
PEC*		0,000				209	113
Andere Histologie (1)	-0,431	0,018	0,650	0,454	0,930		
ANOS (2)	-0,622	0,013	0,537	0,330	0,875		
ACC (3)	-1,389	0,000	0,249	0,122	0,512		
AzCA (4)	-1,176	0,000	0,308	0,176	0,540		
MEC (5)	-0,985	0,000	0,373	0,217	0,642		
Andere Histologie*		0,000				209	113
ANOS (1)	-0,190	0,494	0,827	0,479	1,426		
ACC (2)	-0,957	0,013	0,384	0,180	0,819		
AzCA (3)	-0,745	0,017	0,475	0,258	0,873		
MEC (4)	-0,554	0,067	0,575	0,317	1,040		
PEC (5)	0,431	0,018	1,539	1,075	2,203		

Daneben scheinen das adenoid-zystische Karzinom und das Azinuszellkarzinome eine signifikant bessere Prognose zu haben, als Karzinome, die unter „andere Histologien“ gefasst wurden ($B=0,745$, $\text{Exp}(B)=2,106$, $\text{KI (95\%)}= 1,145-3,874$, $p=0,017$; $B=0,957$, $\text{Exp}(B)=2,605$, $\text{KI (95\%)}=1,220-5,561$, $p=0,013$). Zwischen Adenokarzinom, Azinuszellkarzinom, adenoid-zystischem Karzinom und Mukoepidermoidkarzinom ergaben sich in der Überlebenszeit keine signifikanten Unterschiede.

Laut Cox Regressionsanalyse (Tab. 10) mit 187 Todesfällen und 85 zensierten Fällen, zeigten Patienten mit Stadium III/IV die schlechteste Prognose mit einem 3,2-fach höherem Sterberisiko gegenüber Patienten mit einem Stadium I ($B=1,183$, $\text{Exp}(B)=3,264$, $\text{KI (95\%)}= 2,153-4,949$, $p=0,000$). Stadium II hatte eine ebenfalls signifikant schlechtere Prognose als Stadium I mit einem 1,6-fach höheren Sterberisiko ($B=0,489$, $\text{Exp}(B)=1,631$, $\text{KI (95\%)}= 1,000-2,662$, $p=0,050$) und eine signifikant bessere Prognose als Stadium III/IV ($B=0,694$, $\text{Exp}(B)=2,001$, $\text{KI (95\%)}= 1,387-2,887$, $p=0,000$)

Patienten mit einem primär chirurgischen Therapieansatz scheinen eine signifikant bessere Prognose zu haben, als Patienten, die eine adjuvante Therapie oder keine Operation erhielten (209 Tod, 113 Zensiert). Dabei ergibt sich für Patienten mit einer adjuvanten Therapie ein 2,5-fach höheres Sterberisiko ($B=0,925$, $\text{Exp}(B)=2,522$, $\text{KI (95\%)}=1,816-3,503$, $p=0,000$), für Patienten, die keine Operation erhielten, sogar ein 3-fach höheres Sterberisiko ($B=1,115$, $\text{Exp}(B)=3,051$, $\text{KI (95\%)}=2,073-4,489$, $p=0,000$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen Patienten gezeigt werden, die eine Operation und eine adjuvante Therapie erhielten oder nicht operiert wurden ($p=0,274$).

In Bezug auf die Radikalität der Operation wurden insgesamt 272 Fälle miteingeschlossen, wobei 187 Todesfälle und 85 zensierte Fälle gezählt wurden. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten, die radikal operiert wurden oder ein weniger radikales Vorgehen in der Therapie gewählt wurde. Auch schien die Rezidivhäufigkeit (209 Tod, 110 Zensiert) keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben zu haben.

In die multivariate Cox Regressionsanalyse (Tab. 12-15) flossen insgesamt vier Variablen ein, darunter für jede Analyse das Geschlecht, die Altersgruppe und das Vorkommen von Rezidiven; hinzu genommen wurden entweder die Tumorlokalisation, die Tumorphistologie, das UICC Stadium oder die Therapie. Da die Angaben zur Radikalität der Operation nur für 226 Fälle dokumentiert sind und sich diese Variable nur auf einen operativen Therapieansatz bezieht, wurde diese Variable aus der multivariaten Analyse ausgeschlossen.

Die multivariate Analyse ergab signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit der Geschlechter und der zwei Altersgruppen; weibliches Geschlecht und ein Erkrankungsalter unter 61 Jahre scheinen ein positiv prognostischer Faktor zu sein. Nicht relevant für die Prognose scheint hingegen das Vorkommen eines Rezidivs zu sein.

Eine Tumorlokalisation in der Glandula parotidea oder Glandula submandibularis beziehungsweise sublingualis ($N=318$) scheinen Überlebensvorteile gegenüber Karzinomen der kleinen Speicheldrüsen zu haben ($B=0,561$, $\text{Exp}(B)=1,753$, $\text{KI (95\%)}=1,286-2,389$, $p=0,000$; $B=0,917$, $\text{Exp}(B)=2,502$, $\text{KI (95\%)}=1,453-4,310$, $p=0,001$) (Tab. 12).

Tabelle 12: *Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss der Tumorlokalisation auf die Überlebenszeit unizentrisch (*Referenzgröße der Cox Regression, Tod (N=208) Zensiert (N=110))*

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Geschlecht	0,507	0,001	1,661	1,232	2,238
Mittleres Erkrankungsalter (<61 Jahre/≥61 Jahre)	1,123	0,000	3,075	2,258	4,188
Rezidiv	0,250	0,112	1,284	0,944	1,749
Gl.parotidea*		0,000			
Gl.submandibularis/sublingualis (1)	-0,356	0,192	0,700	0,410	1,195
kleine Speicheldrüsen (2)	0,561	0,000	1,753	1,286	2,389
Gl.submandibularis/sublingualis *		0,000			
kleine Speicheldrüsen (1)	0,917	0,001	2,502	1,453	4,310
Gl.parotidea (2)	0,356	0,192	1,428	0,836	2,437

Die schlechteste Prognose unter den Tumorphistologien für 315 Fälle (Tab.13) ergibt sich für das Plattenepithelkarzinom. Gegenüber allen anderen getesteten Histologien ergibt sich ein mindestens doppelt so hohes Sterberisiko. Zwischen den übrigen Tumorphistologien, dem Adenokarzinom, dem Azinuszellkarzinom, dem adenoid-zystischen Karzinom, dem Mukoepidermoidkarzinom und „anderen Tumorphistologien“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit.

Tabelle 13: *Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss der Tumorphistologie auf die Überlebenszeit unizentrisch (*Referenzgröße der Cox Regression, Tod (N=208) Zensiert (N=109))*

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Geschlecht	0,437	0,004	1,547	1,149	2,084
Mittleres Erkrankungsalter (<61 Jahre/≥61 Jahre)	1,048	0,000	2,853	2,110	3,859
Rezidiv	0,278	0,079	1,321	0,968	1,802
ANOS*		0,000			
ACC (1)	-0,322	0,450	0,725	0,314	1,671

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
AzCA (2)	-0,279	0,434	0,757	0,376	1,522
MEC (3)	0,156	0,660	1,168	0,584	2,336
PEC (4)	0,916	0,000	2,498	1,511	4,130
Andere Histologie (5)	0,318	0,258	1,374	0,792	2,383
ACC*		0,000			
AzCA (1)	0,043	0,923	1,044	0,435	2,503
MEC (2)	0,477	0,278	1,612	0,680	3,821
PEC (3)	1,237	0,001	3,446	1,670	7,112
Andere Histologie (4)	0,640	0,102	1,896	0,882	4,077
ANOS (5)	0,322	0,450	1,380	0,598	3,181
AzCA*		0,000			
MEC (1)	0,434	0,253	1,544	0,734	3,250
PEC (2)	1,194	0,000	3,301	1,864	5,846
Andere Histologie (3)	0,597	0,060	1,816	0,975	3,382
ANOS (4)	0,279	0,434	1,322	0,657	2,658
ACC (5)	-0,043	0,923	0,958	0,400	2,297
MEC*		0,000			
PEC (1)	0,760	0,006	2,138	1,237	3,695
Andere Histologie (2)	0,162	0,598	1,176	0,644	2,148
ANOS (3)	-0,156	0,660	0,856	0,428	1,712
ACC (4)	-0,477	0,278	0,620	0,262	1,471
AzCA (5)	-0,434	0,253	0,648	0,308	1,363
PEC*		0,000			
Andere Histologie (1)	-0,598	0,001	0,550	0,382	0,793
ANOS (2)	-0,916	0,000	0,400	0,242	0,662
ACC (3)	-1,237	0,001	0,290	0,141	0,599
AzCA (4)	-1,194	0,000	0,303	0,171	0,536
MEC (5)	-0,760	0,006	0,468	0,271	0,808
Andere Histologie*		0,000			
ANOS (1)	-0,318	0,258	0,728	0,420	1,262
ACC (2)	-0,640	0,102	0,527	0,245	1,134
AzCA (3)	-0,597	0,060	0,551	0,296	1,025
MEC (4)	-0,162	0,598	0,850	0,466	1,553
PEC (5)	0,598	0,001	1,818	1,261	2,620

Die beste Prognose zeigte sich in der multivariaten Analyse (Tab.14) von insgesamt 319 Fällen für Tumorstadium I nach UICC; Stadium III/IV scheint demgegenüber ein fast 3-faches Sterberisiko zu haben ($\text{Exp(B)}=2,863$). Auch Patienten mit Stadium II scheinen eine signifikant bessere Prognose zu haben gegenüber höheren Tumorstadien. $B=0,508$, $\text{Exp(B)}=1,662$, KI (95%)=1,135-2,433, $p=0,009$

*Tabelle 14: Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss des UICC Stadiums auf die Überlebenszeit unizentrisch (*Referenzgröße der Cox Regression, Tod (N=187) Zensiert (N=83))*

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Geschlecht	0,468	0,004	1,596	1,161	2,193
Mittleres Erkrankungsalter (<61 Jahre/ ≥ 61 Jahre)	0,707	0,000	2,028	1,495	2,752
Rezidiv	-0,028	0,867	0,973	0,703	1,346
Stadium I*		0,000			
Stadium II (1)	0,544	0,031	1,723	1,050	2,826
Stadium III/IV (2)	1,052	0,000	2,863	1,866	4,392
Stadium II*		0,000			
Stadium III/IV (1)	0,508	0,009	1,662	1,135	2,433
Stadium I (2)	-0,544	0,031	0,581	0,354	0,952

Wie in Tabelle 15 aufgeführt, erscheint am prognostisch günstigsten eine primäre Operation in der Behandlung von Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren. Patienten, die eine adjuvante Therapie erhalten, haben ein bereits mehr als doppelt so hohes Sterberisiko ($\text{Exp(B)}=2,261$), Patienten, bei denen keine chirurgische Tumorsanierung stattgefunden hat, sogar ein mehr als 3-faches Sterberisiko ($\text{Exp(B)}=3,265$).

Ein nicht ganz so gravierender Unterschied in der Prognose zeigt sich zwischen Patienten, die adjuvant behandelt wurden und den Patienten, bei denen ein palliativer Therapieansatz verfolgt wurde; diese haben ein etwa 1,4-faches Sterberisiko.

*Tabelle 15: Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss der Therapie auf die Überlebenszeit im Gießener Kollektiv
(*Referenzgröße der Cox Regression, Tod(N=209) Zensiert (N=110))*

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Geschlecht	0,494	0,001	1,639	1,220	2,201
Mittleres Erkrankungsalter (<61 Jahre/≥61 Jahre)	1,021	0,000	2,776	2,058	3,743
Rezidiv	0,079	0,627	1,082	0,787	1,489
primäre Operation*		0,000			
adjuvante Therapie (1)	0,816	0,000	2,261	1,611	3,175
keine Operation (2)	1,183	0,000	3,265	2,203	4,838
adjuvante Therapie *		0,000			
keine Operation (1)	0,367	0,042	1,444	1,013	2,057
primäre Operation (2)	-0,816	0,000	0,442	0,315	0,621

4.5.4 Risikofaktoren

In der genaueren Betrachtung ergaben sich verschiedene Risikofaktoren, die sich negativ auf das Gesamtüberleben auswirkten. Es gab signifikante Unterschiede im 2-, 5- und 10-Jahres-Überleben in den herausgestellten Risikogruppen. (Tab. 7)

Eine Risikogruppe war das männliche Geschlecht, welches sich insbesondere im 10-Jahres-Überleben deutlich vom weiblichen Geschlecht unterschied. So war das 10-Jahres-Überleben für männliche Patienten mit 25,8%, um 20% geringer als für weibliche Patienten. Ein fast ebenso großer prozentualer Unterschied zeigte sich für das 5-Jahres-Überleben mit 47% gegenüber 64% bei Frauen. Ein schlechteres Outcome ließ sich bereits für das 2-Jahres-Überleben ableiten mit 69,5% und somit einem um ca. 8% schlechteren Überleben als Frauen.

Im Folgenden sollen Risikofaktoren anhand von Tabelle 7 und 16 beschrieben werden.

Tabelle 16: Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome

	5JOS	HR (Cox- Regression)	p-Wert (Cox- Regression)	p-Wert (Chi2)
Männliches Geschlecht	47,2%	1,709	0,000	0,000
Hohes Lebensalter (>60 Jahre)	40,4%	2,489	0,000	0,000
Tumor der kleinen Speicheldrüsen	45,9%	1,359	0,035	0,044
PEC	39,1%	2,218	0,000	0,000
Andere Histologie als ANOS, ACC, AzCa, MEC (ausgenommen PEC)	52,5%	1,644	0,000	0,000
Fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC III-IV)	36,2%	2,529	0,000	0,000
Lokal fortgeschritten (T3-T4)	28,9%	2,579	0,000	0,000
Regionär metastasiert (N+)	35,0%	1,904	0,000	0,000
Hämatogen metastasiert (M1)	28,9%	1,899	0,000	0,001
Keine OP-Therapie	32,2%	1,841	0,000	0,000
Keine Neckdissection	50,0%	1,180	0,534	0,533
Kein Facialiserhalt	50,0%	1,123	0,350	0,330

Für das männliche Geschlecht ergab sich in der Cox-Regression ein signifikant erhöhtes Sterberisiko gegenüber Frauen (HR 1,709).

Als prognostisch ungünstig stellte sich ein höheres Alter als 61 Jahre bei Erstdiagnose heraus, da schon nach zwei Jahren 47% verstorben waren gegenüber 18% in einem Erkrankungsalter von unter 61 Jahren. Noch deutlicher zeigte sich der Unterschied zwischen den Altersgruppen im 5-Jahres-Überleben mit 40,4% gegenüber 67,4% in der jüngeren Altersgruppe sowie mit 18,5% gegenüber ca. 48,9% für das 10-Jahres-Überleben. Ein Erkrankungsalter über 61 Jahre führte zu einem 2,5-fachem Sterberisiko ($p=0,000$).

Die beste Prognose ergab sich für Tumore der Gl. submandibularis /sublingualis mit 51,9% 10-Jahres-Überleben gegenüber 33,1% bei Parotistumoren und 29,7% bei Lokalisation in den kleinen Speicheldrüsen. Damit zeigte sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen gegenüber Tumoren der großen Speicheldrüsen ($p=0,044$).

Wurde in der Histologie ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen, so hatten die betroffenen Patienten nur ein 10-Jahres-Überleben von 23,4%, während Patienten, die von

einem adenoid-zystischen Karzinom betroffen waren zum gleichen Zeitpunkt noch zu 64% lebten. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom hatten ein mehr als doppelt so hohes Sterberisiko (HR 2,218) wie Patienten mit jeder anderen Histologie.

Einen weiteren Risikofaktor für ein schlechtes Outcome stellte ein fortgeschrittenes Tumorstadium dar. Das 10-Jahres-Überleben für ein UICC Stadium III/IV lag bei 21% sowie nur bei 15,8% für einen T3/T4-Tumor. Diese Tendenz ließ sich schon für das 2- und 5-Jahres-Überleben zeigen, da fortgeschrittene Stadien eine um 26% und 31% niedrigere Überlebensrate hatten, als frühere Stadien. Für ein fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC- bzw. T-Stadium) war ein 2,5-faches Sterberisiko zu verzeichnen (HR 2,529; HR 2,579). Hatten die Patienten einen positiven Lymphknotenstatus so reduzierte sich das 10-Jahres-Überleben von 37,7% auf 15,8%. Schon nach 2 Jahren starben 52% der Patienten mit Lymphknotenbefall, während ein negativer Lymphknotenstatus eine 80,1% Überlebensrate hatte. Lagen Fernmetastasen vor waren die Patienten nach 10 Jahren in 80% der Fälle verstorben. Besonders deutlich zeigte sich der Unterschied im 5-Jahres-Überleben mit 28,9% Überlebensrate im Vergleich zu 57,7% bei einem M0-Stadium. Das Vorhandensein von Metastasen führte jeweils zu einem 1,9-fachen Sterberisiko (HR 1,904; HR 1,899).

Eine favorable Prognose hatten Patienten, die eine primäre Operation erhielten mit 47,2% 10-Jahres-Überleben. Erhielten die Patienten eine Palliativtherapie ohne Operation, so waren nach 10 Jahren 80% verstorben. Auch das 2-Jahres-Überleben war für palliative Patienten mit 50,9% deutlich schlechter als Patienten, die primär operiert wurden (80,6% 2JOS). Herauszustellen ist der Unterschied im 5-Jahres-Überleben zwischen primär operativem Therapieansatz und adjuvanter Therapie mit 74,1% gegenüber 45,8%. Bei palliativem Therapieansatz hatten Patienten ein 1,8-faches Sterberisiko (HR 1,841). Wurde eine Neckdissection durchgeführt so verschlechterte sich das 10-Jahres-Überleben von 44,1% auf 20%. Unterschiede im 2- und 5-Jahres-Überleben wurden für dieses radikale Vorgehen nicht so deutlich. Der Facialisserhalt bei Operation wirkte sich positiv auf das 5-Jahres-Überleben der Patienten aus, so hatten Patienten mit Schonung des Facialis eine 72,2% Überlebensrate gegenüber 50% ohne Facialisserhalt. Für die prognosebestimmenden Faktoren Neckdissection und Facialisserhalt ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse im Logrank-Test und in der Cox-Regressionsanalyse.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der multizentrischen Analyse dargestellt.

Tabelle 17: Merkmale maligner Speicheldrüsentumore, multizentrisch, N=752, 1953-2015

		N	%
Standorte	Bonn (BN)	14	1,9
	Erfurt (EF)	121	16,1
	Gera (G)	39	5,2
	Gießen (GI)	168	22,3
	Jena (J)	53	7,0
	Köln (K)	277	36,8
	Nordhausen (NDH)	22	2,9
	Suhl (SHL)	49	6,5
	Ulm (UL)	9	1,2
	Gesamtsumme	752	100,0
Geschlecht	weiblich	352	46,8
	männlich	400	53,2
Alter	<62	320	42,6
	≥62	432	57,4
WHO	1991 (Seifert/Sobin)	452	60,1
	2005 (Barnes et. al.)	300	39,9
Histologische Entitäten	PEC	94	12,5
	MEC	105	14,0
	AzCA	92	12,2
	ANOS	130	17,3
	ACC	89	11,8
UICC Stadien	I	127	16,9
	II	124	16,5
	III	124	16,5
	IV	236	31,4
T-Kategorie	1	165	21,9
	2	193	25,7
	3	129	17,2
	4	157	20,9
N-Kategorie	0	375	49,9
	≥1	220	29,3

		N	%
M-Kategorie	0	622	82,7
	1	70	9,3
Tumorsanierende Operation	Ja	415	55,2
	Nein	126	16,8
Neck dissection	Ja	410	54,5
	Nein	213	28,3
Therapie	Primäre OP	297	39,5
	Adjuvante Therapie	357	47,5
Facialiserhalt	Ja	192	25,5
	Nein	16	2,1

4.6 Alters- und Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv wurden insgesamt 752 Patientendaten zu malignen Tumoren der Gl. parotidea von 1953 bis 2015 zusammengefasst. Die in diesem Kapitel beschriebenen Zahlen zu Häufigkeiten beziehen sich, wenn nicht anders vermerkt, auf Tabelle 17.

Die größte Anzahl mit 284 Parotiskarzinomen erhielten wir in einem Datenauszug aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Jena. Darunter fielen 121 Patienten aus Erfurt, 53 aus Jena, 49 aus Suhl, 39 Patienten aus Gera und 22 Patienten aus dem Einzugsgebiet Nordhausen. 277 Parotiskarzinome konnten aus der Datenbank des Tumordokumentationssystems der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Köln eingeschlossen werden. Aus dem Gießener Kollektiv wurden 168 Fälle in die Analyse aufgenommen. Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Chirurgie der Universitätsklinik Bonn konnten 14 Fälle von Parotiskarzinomen eingeschlossen werden sowie 9 Fälle aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie in Ulm.

Die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv war insgesamt ausgewogen mit 400 betroffenen Männern und 352 Frauen. Der jüngste Patient im Alterskollektiv war zum Diagnosezeitpunkt sieben Jahre alt, der Älteste bereits 98 Jahre. Insgesamt ergab sich ein mittleres Erkrankungsalter von 62 Jahren. 57% mit 432 Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt mindestens 62 Jahre alt, 320 Patienten in jüngerem Alter bei Erkrankung. Abbildung 5a zeigt die Altersverteilung im Gesamtkollektiv. Maligne Parotistumoren traten am häufigsten zwischen 61 und 70 Jahren auf. Etwa gleich viele Fälle traten im Alter

über 80 Jahren oder unter 50 Jahren auf. Wenige Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt unter 18 Jahre alt.

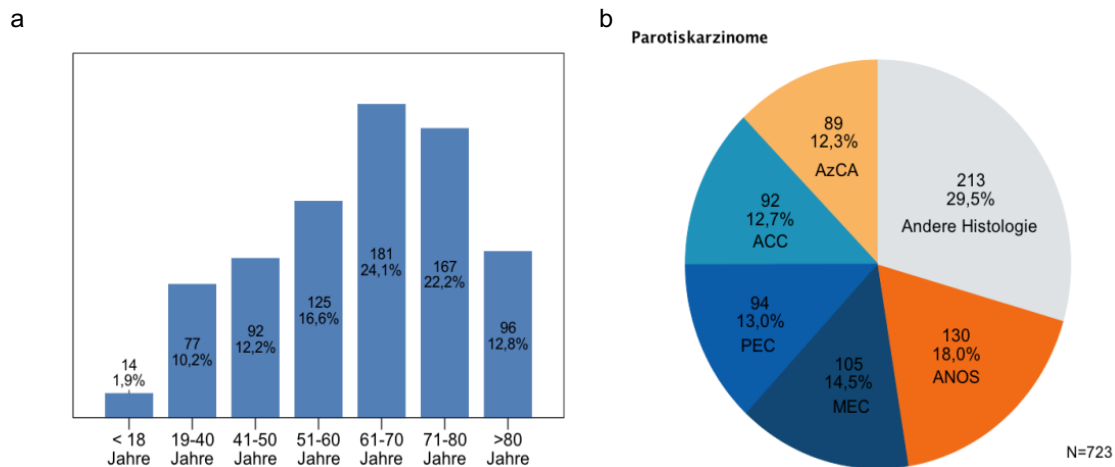


Abbildung 7: Deskriptive Statistik bei Parotiskarzinomen im Gesamtkollektiv (N=752)

Altersverteilung und Häufigkeitsverteilung histologischer Subtypen bei Parotiskarzinomen. In den meisten Fällen treten Karzinome der Parotis erst nach dem 60. Lebensjahr auf. (a) Die häufigste Tumorentität in dieser Lokalisation stellt das Azinuszellkarzinom NOS (ANOS) mit 18% dar. Tumorentitäten, die in unter 5% der Fälle auftreten sind in der Kategorie „Andere Histologie“ zusammengefasst. In 29 Fällen fehlte die Dokumentation der Histologie (b)

4.7 Therapieverfahren im Gesamtkollektiv

Der Großteil (N=357) der Patienten mit Parotiskarzinomen im Gesamtkollektiv wurde nach der tumorsanierenden Operation mit einer adjuvanten Therapie, also einer Strahlentherapie oder Chemotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie, behandelt. 297 Patienten erhielten eine primär operative Therapie.

Bei den Operationen wurden in 55,2% der Fälle ein tumorsanierendes operatives Vorgehen gewählt. Darunter fällt auch die Durchführung einer Neckdissection, was unter den tumorsanierenden Operationen ebenfalls in 55% der Fälle durchgeführt wurde. In den meisten Fällen (N=544) wurden keine Angaben zum Erhalt des Facialisnervs gemacht. In 208 Fällen war die Dokumentation vollständig und es wurde in 192 Fällen der Erhalt des Nervus facialis postoperativ dokumentiert. In nur 6,3% der Fälle wurde keine operative Therapie durchgeführt, also ein palliativer Therapieansatz mit alleiniger Radio- oder Chemotherapie sowie mit einer kombinierten Radiochemotherapie gewählt.

4.8 Klassifikation maligner Tumoren der Glandula parotidea im Gesamtkollektiv

Nach dem Jahr der Erstdiagnose wurden die Patientendaten in zwei Gruppen geteilt, wobei der Großteil der Patienten (N=452) 1991 und früher erkrankte und daher nach der WHO Klassifikation 1991 oder älteren Versionen beurteilt wurde. 300 Patienten erkrankten ab 2005 und wurden nach der WHO Klassifikation von 2005 klassifiziert.

Die meisten Parotiskarzinome hatten bereits zum Diagnosezeitpunkt ein hohes UICC Stadium, nämlich 236 Fälle mit Stadium IV. In ähnlicher Größenordnung kamen Stadium I, II und III vor (N=127, N=124 bzw. N=124). Als häufigstes T-Stadium wurde das T2-Stadium mit 193 Fällen vergeben. Das Carcinoma in situ beziehungsweise T1- und T4-Stadium wurden ähnlich häufig diagnostiziert (N=165 bzw. N=157). 129 Fälle wurden als T3-Stadium eingeteilt. In 108 Fällen war kein T-Stadium dokumentiert. Der Lymphknotenstatus war in den meisten Fällen negativ (N=375), in 220 Fällen hatte eine lymphogene Metastasierung stattgefunden. 157 Patienten hatten kein dokumentiertes N-Stadium. Fernmetastasierung kam zum Diagnosezeitpunkt nur in 9,3% der Fälle vor, während der Großteil der Patienten keine Fernmetastasen hatte (82,7%). 8% der Patienten hatten kein dokumentiertes M-Stadium. Ein Grading wurde in 40,7% nicht vergeben. Häufiger kamen dennoch low-grade Tumoren vor (31,5%) als Tumoren mit hohem Malignitätsgrad (27,8%). Alle Zahlen sind in Tabelle 17 aufgeführt.

4.9 Histologische Subtypen im Gesamtkollektiv

Am häufigsten waren im Gesamtkollektiv Adenokarzinome (17,3%), gefolgt von Mu-koepidermoidkarzinomen (14%), diagnostiziert worden. In ähnlicher Anzahl wurden die Bezeichnungen Plattenepithelkarzinom, Azinuszellkarzinom und adenoid-zystisches Karzinom (12,5%, 12,2% bzw. 11,8%) vergeben. In 28,3% der Fälle kamen andere Tumorentitäten vor. (Tab. 17, Abb. 5b)

Es fielen bei der Häufigkeit der TNM-Stadien der fünf häufigsten Tumorentitäten Unterschiede auf (Abb.6a-c). Adenokarzinome hatten bei Diagnose eher fortgeschrittenes T-Stadium (N=63). Eine lymphogene Metastasierung wurde etwa gleich häufig festgestellt, wie ein N0 Status (N=52 bzw. N=54). Fernmetastasen waren zum Diagnosezeitpunkt eher selten mit 21 Fällen. Im Vergleich zu den anderen Entitäten traten beim Adenokarzinome am häufigsten Lymphknoten- und Fernmetastasen auf. Azinuszellkarzinome hatten eher niedrige T-Stadien bei Diagnose (Cis/T1/T2: N=65) und hatten einen negativen Lymphknotenstatus (N=54), eine Fernmetastasierung kam extrem selten vor (N=7).

Ähnlich verhielt es sich bei den Mukoepidermoidkarzinomen, mit eher niedrigem T-Stadium, negativem Lymphknotenstatus und seltener Fernmetastasierung (N=73, N=61, N=9). Plattenepithelkarzinome hatten zum Zeitpunkt der Diagnose etwa gleich häufig ein niedriges wie ein fortgeschrittenes T-Stadium (N=36, N=38). Es kam häufiger ein positiver Lymphknotenstatus (N=41) vor, als bei Mukoepidermoidkarzinomen, adenoid-zystischen Karzinomen und Azinuszellkarzinomen. Fernmetastasen waren weniger häufig festzustellen (N=7) und damit seltener, als bei den Adenokarzinomen.

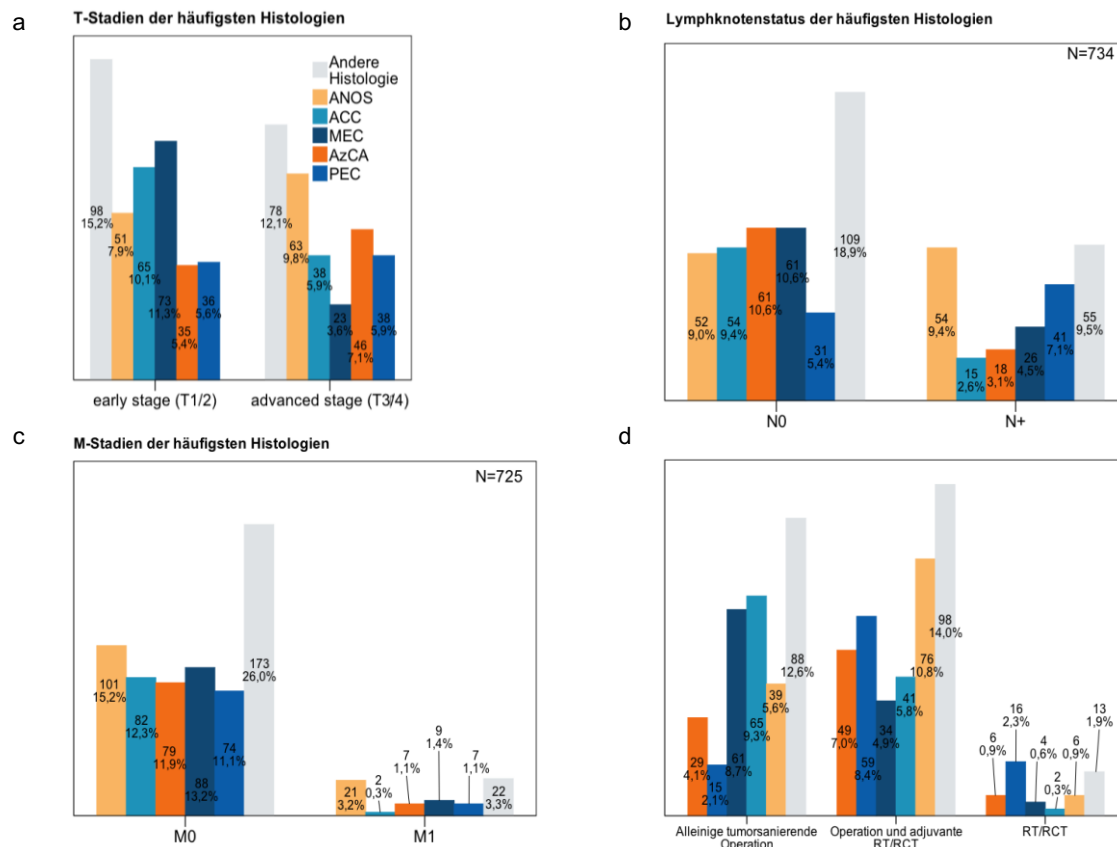


Abbildung 8: TNM Stadien und Therapie der häufigsten histologischen Subtypen (N=752)

Darstellung der Tumorstadien und Therapieunterschiede bei den wichtigsten Histologien bei Parotiskarzinomen. Mukoepidermoidkarzinome (MEC) und Azinuszellkarzinome (ACC) werden häufiger im Frühstadium diagnostiziert, Adenokarzinome NOS (ANOS) und adenoid-zystische Karzinome (AzCA) häufiger im fortgeschrittenen Stadium. (a) Häufiger besteht ein negativer Lymphknotenstatus (b) und keine Fernmetastasierung (c). Die meisten Patienten erhielten eine adjuvante Therapie (meist Strahlentherapie) (d).

Die Therapie im Vergleich zwischen den Tumorentitäten wurde bei Mukoepidermoidkarzinomen und Azinuszellkarzinomen häufiger primär operativ vorgenommen (N=61). 34 Patienten mit Mukoepidermoidkarzinom und 41 Patienten mit Azinuszellkarzinom erhielten im Anschluss an die Operation eine adjuvante Therapie, überwiegend in Form einer Strahlentherapie. Vergleichbar waren auch Patienten mit Adenokarzinomen oder adenoid-zystischen Karzinomen; diese erhielten häufiger eine adjuvante Therapie als einen primär operativen Therapieansatz, wobei Patienten mit Adenokarzinom etwa doppelt so häufig eine adjuvante Therapie als eine primäre Operation erhielten (N=76 vs. N=39). Bei den adenoid-zystischen Karzinomen ergab sich ein nicht ganz so großer Unterschied wie bei Adenokarzinomen zwischen der Wahl der Therapieverfahren mit 49 Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten und 29 Patienten, die primär operiert wurden. Besonders deutlich wurde der Häufigkeitsunterschied bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, die in einem Verhältnis von ungefähr 4:1 eine adjuvante Therapie gegenüber einer primären Operation erhielten (N=59 bzw. N=15). Andere Histologien erhielten häufiger eine adjuvante Therapie, in der Größenordnung unterschieden sich die Häufigkeiten der primär operativen Therapie und der adjuvanten Therapie nicht deutlich (N=88 bzw. N=98). Keine Operation wurde am Häufigsten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen durchgeführt (N=16), bei 13 Patienten mit anderen Histologien und bei jeweils 6 Patienten, die ein Adenokarzinom oder adenoid-zystisches Karzinom hatten. Patienten mit Mukoepidermoidkarzinomen und Azinuszellkarzinomen wurden nur selten nicht operiert.

4.10 Überlebenszeitanalyse im Gesamtkollektiv

Allgemein betrachtet ergab sich für das Gesamtkollektiv ein 5-Jahresüberleben von 14,6%. Das mittlere Follow-Up betrug 55,2 Monate und 33,5% der Patienten verstarben während dieses Zeitraums.

4.10.1 Kaplan-Meier Methode

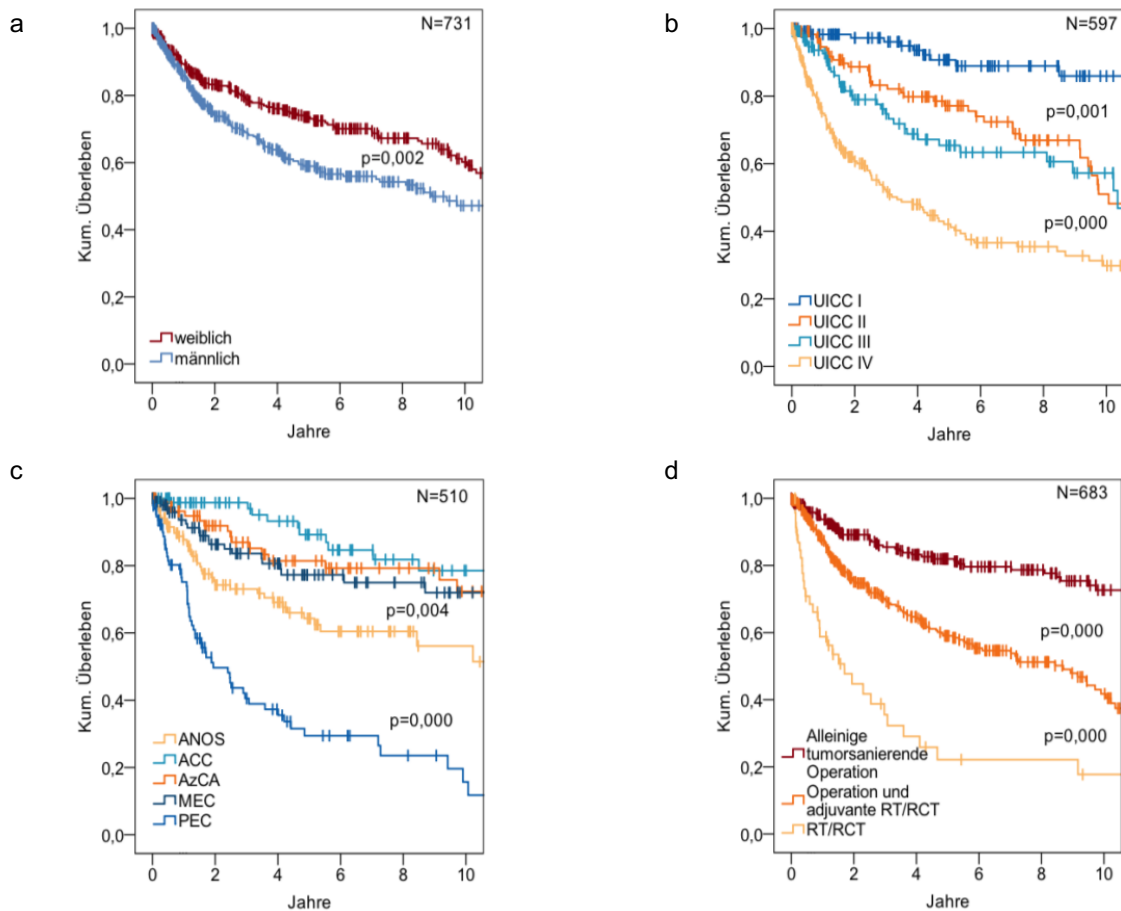


Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung demographischer Parameter beim Parotiskarzinom.

Günstige Faktoren für ein längeres Überleben waren ein weibliches Geschlecht (a) Das Azinuszellkarzinom (AzCa) hat die günstigste und das Plattenepithelkarzinom (PEC) die ungünstigste Prognose (c). In niedrigem UICC Stadium und nach alleiniger tumorsanierender Operation ist die Prognose besser (b/d).

Für das Gesamtkollektiv wurde unter verschiedenen Gesichtspunkten eine Überlebenszeitanalyse mittels der Kaplan-Meier Methode durchgeführt. Auch hier fiel auf, dass Frauen ein signifikant besseres 10-Jahres-Überleben gegenüber Männern zu haben scheinen ($p=0,002$), mit 105 Sterbefällen bei 345 Frauen gegenüber 143 Sterbefällen bei 386 Männern. Die häufigsten Tumorstadien ($N=702$) wurden auf das 10-Jahres-Überleben untersucht. Graphisch dargestellt sind diese Ergebnisse in den Abbildungen 7a bis d.

Das signifikant beste Überleben im Vergleich zu den anderen Entitäten hatten Patienten mit Azinuszellkarzinomen, adenoid-zystischen Karzinomen und Mukoepidermoidkarzinomen. Zwischen den drei Genannten gab es im Logrank Test keine signifikanten Unterschiede im 10-Jahres-Überleben mit knapp 80% der Patienten. Keine signifikanten Unterschiede gab es außerdem zwischen Patienten mit Adenokarzinomen (>50%) und „anderen Histologien“ (ca. 40%), jedoch hatten beide Gruppen eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit Plattenepithelkarzinomen. Damit zeigte sich für Plattenepithelkarzinome im Logrank Test und auch deutlich in der graphischen Darstellung der Kaplan-Meier Analyse, die schlechteste Prognose für das 10-Jahres-Überleben mit unter 20% für Patienten mit malignen Speicheldrüsentumoren.

Patienten mit Stadium I der Erkrankung hatten ein signifikant besseres 10-Jahres-Überleben als Patienten mit höheren Tumorstadien; über 80% der Patienten lebten 10 Jahre nach Erstdiagnose. Stadium II und III scheint sich hinsichtlich der Prognose nicht signifikant zu unterscheiden mit ungefähr 50%. Die schlechteste Überlebensprognose hatten Patienten mit Tumorstadium IV nach UICC mit unter 40% nach 10 Jahren

Bei der Analyse des 10-Jahres-Überlebens in Bezug auf Therapieverfahren zeigte sich die beste Prognose für Patienten, die mit einem primär operativen Ansatz therapiert wurden. Diese lebten in fast 80% der Fälle nach 10 Jahren der Erkrankung. Die schlechteste Prognose mit unter 20% 10-Jahresüberleben ergab sich für Patienten, die nicht operiert wurden und eine palliative Therapie erhielten. Demgegenüber hatte der adjuvante Therapieansatz ein besseres 10-Jahres-Überleben mit knapp unter 40%.

4.10.2 Häufigkeitsverteilung mittels Fisher's Exakt Test oder Chi²-Test

Für das Gesamtkollektiv wurde ebenfalls der Fisher's Exakt Test und in einigen Fällen der Chi²-Test (*) durchgeführt, um zu zeigen, ob Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen den sechs getesteten Variablen bestehen. (Tab. 18)

Tabelle 18: *p*-Werte aus dem Fisher-Exakt Test bzw. χ^2 -Test der untersuchten Variablen für Parotis Tumoren multizentrisch

	mittleres Alter (<62 Jahre/ ≥62 Jahre)	Geschlecht	Häufigste Histologien	UICC Stadium (I/II/III+IV)	Radikale Operation	Therapieverfahren	Rezidiv
mittleres Alter (<62 Jahre/ ≥62 Jahre)		0,237	0,000*	0,002	0,761	0,015	0,137
Geschlecht	0,237		0,000*	0,005	0,187	0,001	0,782
Häufigste Histologien	0,000*	0,000*		0,000*	0,002	0,000*	0,031
UICC Stadium (I/II/III+IV)	0,002	0,005	0,000*		0,005	0,000	0,000
Radikale Operation	0,761	0,187	0,002	0,005		0,000	0,905
Therapieverfahren	0,015	0,001	0,000*	0,000	0,000		0,000
Rezidiv	0,137	0,782	0,031	0,000	0,905	0,000	

p-Werte: Exakte Signifikanz (zweiseitig), *Asymptotische Signifikanz(zweiseitig)

In die Analyse einbezogen wurden die Altersgruppen, das Geschlecht, die häufigsten Histologien, das UICC Stadium, der radikale Therapieansatz bei chirurgischer Tumorsanierung, die Therapieverfahren und das Vorkommen eines Rezidivs.

Im Gesamtkollektiv ergab sich ein mittleres Erkrankungsalter von 62 Jahren, daher wurden die Patienten in zwei Altersgruppen mit unter 62 Jahren beziehungsweise ab 62 Jahren eingeteilt. In den Altersgruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Tumorphistologie ($p=0,000^*$), des UICC Stadiums bei Erstdiagnose (0,002) und der angewendeten Therapieverfahren ($p=0,015$). Bei Patienten mit einem Erkrankungsalter unter 62 Jahre traten am häufigsten Mukoepidermoidkarzinome auf ($N=73$), gefolgt von Tumoren, die „anderen Histologien“ zugeordnet wurden ($N=67$). Adenoid-zystische Karzinome, Adenokarzinome und Azinuszellkarzinome traten in ähnlicher Größenordnung auf ($N=55$, $N=44$, $N=50$); am seltensten waren Plattenepithelkarzinome mit 18 Fällen.

Ab einem Erkrankungsalter von 62 Jahren traten am häufigsten Tumoren der Gruppe „andere Histologien“ auf ($N=146$), danach Adenokarzinome ($N=86$) und Plattenepithelkarzinome ($N=76$). Azinuszellkarzinome, adenoid-zystische Karzinome und Mukoepidermoidkarzinome traten deutlich seltener auf ($N=42$, $N=34$, $N=32$).

Insgesamt bestanden zum Diagnosezeitpunkt unabhängig vom Alter schon höhere Tumorstadien: Ab einem Alter von 62 Jahren 216 Fälle mit Stadium III/IV, gefolgt von Stadium II mit 72 Fällen und Stadium I mit 54 Fällen. Im jüngeren Erkrankungsalter traten 144 Fälle mit Stadium III/IV auf, gefolgt von Stadium I mit 74 Fällen und Stadium II mit 48 Fällen. Weiterhin erhielten Patienten mit einem Erkrankungsalter ab 62 Jahren häufiger eine adjuvante Therapie (N=219) als eine primäre Operation (N=153). Jüngere Patienten erhielten vorwiegend eine primäre Operation und seltener eine adjuvante Therapie (N=144, N=138). Eher selten wurde ein rein palliatives Verfahren gewählt (<62J: N=15, ≥62J: N=32)

Bezüglich des Geschlechts zeigten sich folgenden Unterschiede. So waren Frauen und Männer insgesamt am häufigsten von Tumoren der Gruppe „andere Histologien“ betroffen (N=90, N=123). Bei Frauen traten vor allem auch Azinuszellkarzinome und Mukoepithelkarzinome auf (N=60, N=58), während Männer eher von Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen betroffen waren (N=83, N=65). Bezüglich der Tumorstadien hatten beide Geschlechter zum Diagnosezeitpunkt ein eher fortgeschrittenes Stadium, nämlich Stadium III oder IV (W: N=152, M: N=308). Niedrigere Tumorstadien traten in ähnlicher Größenordnung auf. Bei den Therapieverfahren fiel auf, dass Männer am häufigsten eine adjuvante Therapie erhielten (N=203) und in nur 138 Fällen primär operiert wurden, während Frauen etwa gleich häufig eine primäre Operation beziehungsweise eine adjuvante Therapie erhielten (N=159, N=154).

Bei den Tumorhistologien zeigte sich, dass Patienten mit Adenokarzinomen, adenozystischen Karzinomen, Plattenepithelkarzinomen und „anderen Histologien“ eher eine adjuvante Therapie erhielten (N=76, N=49, N=59, N=98). Patienten mit Mukoepithelkarzinomen und Azinuszellkarzinomen wurden häufiger primär operiert (je N=61).

Abhängig vom UICC Stadium wurde das Therapieverfahren gewählt. Im Tumorstadium I und II wurde häufiger primär operiert (N=90, N=66). Ab Stadium III/IV wurde häufiger eine adjuvante Therapie angeschlossen (N=223).

4.10.3 Cox Regressionsanalyse

*Tabelle 19: Univariate Regressionsanalyse - Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit bei Parotis Karzinomen multizentrisch
(*Referenzgröße der Cox Regression)*

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)		Fälle	
				Unterer	Oberer	Ereignis	Zensiert
Mittleres Erkrankungsalter (>62Jahre/≥62Jahre)	1,097	0,000	2,997	2,251	3,989	248	481
Geschlecht	0,395	0,002	1,484	1,151	1,913	248	481
Stadium I*		0,000				213	382
Stadium II (1)	0,912	0,002	2,488	1,411	4,390		
Stadium III/IV (2)	1,593	0,000	4,917	2,976	8,122		
Stadium II*		0,000				213	382
Stadium III/IV (1)	0,681	0,000	1,976	1,394	2,801		
Stadium I (2)	-0,912	0,002	0,402	0,228	0,709		
Radikale Operation	,203	0,271	1,225	,853	1,759	156	371
Alleinige tumorsanierende Operation*		0,000				341	500
Operation und adjuvante Therapie (RT/RCT) (1)	0,783	0,000	2,188	1,695	2,824		
RT/RCT (2)	1,350	0,000	3,859	2,793	5,333		
Operation und adjuvante Therapie (RT/RCT)*		0,000				341	500
RT/RCT (1)	0,568	0,000	1,764	1,327	2,345		
Alleinige tumorsanierende Operation (2)	-0,783	0,000	0,457	0,354	0,590		
Rezidiv	0,436	0,002	1,547	1,178	2,032	246	454

*Tabelle 20: Univariate Regressionsanalyse - Einfluss der Tumorphistologie auf die Überlebenszeit bei Parotis Karzinomen multizentrisch
(*Referenzgröße der Cox Regression)*

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)		Fälle	
				Unterer	Oberer	Ereignis	Zensiert
ANOS*		0,000				248	481
ACC (1)	-0,877	0,001	0,416	0,249	0,695		
AzCA (2)	-0,726	0,007	0,484	0,285	0,822		
MEC (3)	-0,796	0,003	0,451	0,268	0,760		
PEC (4)	0,936	0,000	2,550	1,718	3,784		
Andere Histologie (5)	0,132	0,482	1,141	0,790	1,646		
ACC*		0,000				248	481
AzCA (1)	0,150	0,627	1,162	0,634	2,131		
MEC (2)	0,081	0,790	1,085	0,596	1,973		
PEC (3)	1,813	0,000	6,127	3,728	10,071		
Andere Histologie (4)	1,008	0,000	2,741	1,708	4,400		
ANOS (5)	0,877	0,001	2,403	1,438	4,016		
AzCA*		0,000				248	481
MEC (1)	-0,069	0,825	0,933	0,506	1,722		
PEC (2)	1,662	0,000	5,272	3,152	8,817		
Andere Histologie (3)	0,858	0,001	2,359	1,443	3,855		
ANOS (4)	0,726	0,007	2,068	1,217	3,513		
ACC (5)	-0,150	0,627	0,860	0,469	1,578		
MEC*		0,000				248	481
PEC (1)	1,731	0,000	5,649	3,410	9,358		
Andere Histologie (2)	0,927	0,000	2,527	1,562	4,091		
ANOS (3)	0,796	0,003	2,216	1,316	3,730		
ACC (4)	-0,081	0,790	0,922	0,507	1,677		
AzCA (5)	0,069	0,825	1,072	0,581	1,978		
PEC*		0,000				248	481
Andere Histologie (1)	-0,804	0,000	0,447	0,319	0,627		
ANOS (2)	-0,936	0,000	0,392	0,264	0,582		

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)		Fälle	
				Unterer	Oberer	Ereignis	Zensiert
ACC (3)	-1,813	0,000	0,163	0,099	0,268		
AzCA (4)	-1,662	0,000	0,190	0,113	0,317		
MEC (5)	-1,731	0,000	0,177	0,107	0,293		
Andere Histologie*		0,000				248	481
ANOS (1)	-0,132	0,482	0,877	0,607	1,265		
ACC (2)	-1,008	0,000	0,365	0,227	0,586		
AzCa (3)	-0,858	0,001	0,424	0,259	0,693		
MEC (4)	-0,927	0,000	0,396	0,244	0,640		
PEC (5)	0,804	0,000	2,235	1,594	3,134		

Es wurde eine univariate Cox Regressionsanalyse für das Gesamtkollektiv durchgeführt. (Tab. 19 und 20) Dabei wurden das Geschlecht, das Erkrankungsalter, die Tumorphistologie, das UICC Stadium, die Therapie, die radikale Durchführung bei Operation und das Vorkommen von Rezidiven berücksichtigt.

Dabei ergab sich eine bessere Prognose für ein jüngeres Erkrankungsalter ($B=1,097$, $\text{Exp}(B)=2,997$, $\text{KI (95\%)}= 2,251-3,989$, $p=0,000$) sowie für das weibliche Geschlecht ($B=0,395$, $\text{Exp}(B)=1,484$, $\text{KI (95\%)}= 1,151-1,913$, $p=0,002$).

Für ein niedriges UICC Stadium ergab sich eine bessere Prognose als für ein höheres Stadium zum Erkrankungszeitpunkt. So hat ein Patient mit Tumorstadium II ein 2,5-faches Sterberisiko ($\text{Exp (B)}=2,488$) und ab Tumorstadium III ein fast 5-faches Sterberisiko ($\text{Exp (B)}=4,917$) gegenüber Stadium I. Vergleicht man Stadium II und Stadium III/IV, so ergibt sich ein fast doppelt so hohes Sterberisiko für Patienten mit höheren Tumorstadien ($\text{Exp (B)}=1,976$).

Patienten, für die eine primär chirurgische Therapie ausreichend ist, scheinen einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten zu haben, die eine adjuvante Therapie erhalten ($B=0,783$, $\text{Exp}(B)=2,188$, $\text{KI (95\%)}= 1,695-2,824$, $p=0,000$) oder nicht operiert, also palliativ behandelt werden ($B=1,350$, $\text{Exp}(B)=3,859$, $\text{KI (95\%)}= 2,793-5,333$, $p=0,000$). Auch im Vergleich zur adjuvanten Therapie haben Patienten, die keine Operation erhalten ein höheres Sterberisiko ($B=0,568$, $\text{Exp}(B)=1,764$, $\text{KI (95\%)}= 1,327-2,345$, $p=0,000$); somit haben Patienten, die eine palliative Therapie bekommen die schlechteste Prognose.

Tritt ein Rezidiv auf, haben Patienten ein 1,5-fach höheres Sterberisiko, als Patienten ohne Lokalrezidiv.

Zwischen den häufigsten Tumorentitäten zeigten sich prognostische Unterschiede in der Cox Regressionsanalyse. (Tab. 20) Für das Plattenepithelkarzinom ergab sich die schlechteste Prognose gegenüber allen anderen Tumorhistologien. Im Vergleich zum Azinuszellkarzinom sogar ein 6-faches, zum adenoid-zystischen Karzinom und zum Mukoepidermoidkarzinom ein ungefähr 5-faches und zum Adenokarzinom sowie zu anderen Tumorhistologien ein immerhin mehr als doppelt so hohes Sterberisiko. Für das Adenokarzinom ergab sich gegenüber dem Azinuszellkarzinom, dem adenoid-zystischen Karzinom und dem Mukoepidermoidkarzinom eine signifikant schlechtere Prognose ($B=-0,877$, $\text{Exp}(B)=0,416$, $\text{KI (95\%)}= 0,249-0,695$, $p=0,001$; $B=-0,726$, $\text{Exp}(B)=0,484$, $\text{KI (95\%)}= 0,285-0,822$, $p=0,007$; $B=-0,796$, $\text{Exp}(B)=0,451$, $\text{KI (95\%)}= 0,286-0,760$, $p=0,003$). Das Azinuszellkarzinom, das adenoid-zystische Karzinom und das Mukoepidermoidkarzinom hatten, außer den bereits beschriebenen Zusammenhängen, eine bessere Prognose als Patienten mit „anderen Histologien“ ($B=1,008$, $\text{Exp}(B)=2,741$, $\text{KI (95\%)}=1,708-4,400$, $p=0,000$; $B=0,858$, $\text{Exp}(B)=2,359$, $\text{KI (95\%)}=1,443-3,855$, $p=0,001$; ($B=0,927$, $\text{Exp}(B)=2,527$, $\text{KI (95\%)}=1,562-4,091$, $p=0,000$)).

*Tabelle 21: Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss der Tumorhistologie auf die Überlebenszeit bei Parotis Karzinomen multizentrisch
(*Referenzgröße der Cox Regression, Tod (N=246) Zensiert (N=454))*

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Geschlecht	0,272	0,043	1,313	1,009	1,708
Mittleres Erkrankungsalter	0,835	0,000	2,304	1,696	3,130
Rezidiv	0,595	0,000	1,813	1,370	2,399
ANOS*		0,000			
ACC (1)	-0,621	0,020	0,538	0,319	0,907
AzCA (2)	-0,575	0,037	0,563	0,328	0,966
MEC (3)	-0,357	0,202	0,700	0,404	1,211
PEC (4)	0,873	0,000	2,394	1,610	3,559
Andere Histologie (5)	0,169	0,371	1,184	0,818	1,713
ACC*		0,000			
AzCA (1)	0,046	0,883	1,047	0,570	1,922
MEC (2)	0,263	0,400	1,301	0,704	2,404

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
PEC (3)	1,493	0,000	4,452	2,669	7,429
Andere Histologie (4)	0,789	0,001	2,202	1,358	3,570
ANOS (5)	0,621	0,020	1,860	1,103	3,137
AzCA*		0,000			
MEC (1)	0,218	0,500	1,243	0,660	2,341
PEC (2)	1,448	0,000	4,254	2,501	7,237
Andere Histologie (3)	0,744	0,004	2,104	1,270	3,485
ANOS (4)	0,575	0,037	1,777	1,035	3,052
ACC (5)	-0,046	0,883	0,955	0,520	1,755
MEC*		0,000			
PEC (1)	1,230	0,000	3,421	1,999	5,857
Andere Histologie (2)	0,526	0,042	1,692	1,018	2,812
ANOS (3)	0,357	0,202	1,429	0,826	2,473
ACC (4)	-0,263	0,400	0,768	0,416	1,420
AzCA (5)	-0,218	0,500	0,804	0,427	1,514
PEC*		0,000			
Andere Histologie (1)	-0,704	0,000	0,495	0,352	0,695
ANOS (2)	-0,873	0,000	0,418	0,281	0,621
ACC (3)	-1,493	0,000	0,225	0,135	0,375
AzCA (4)	-1,448	0,000	0,235	0,138	0,400
MEC (5)	-1,230	0,000	0,292	0,171	0,500
Andere Histologie*		0,000			
ANOS (1)	-0,169	0,371	0,845	0,584	1,222
ACC (2)	-0,789	0,001	0,454	0,280	0,736
AzCA (3)	-0,744	0,004	0,475	0,287	0,787
MEC (4)	-0,526	0,042	0,591	0,356	0,982
PEC (5)	0,704	0,000	2,022	1,438	2,843

Tabelle 22: *Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss des UICC Stadiums auf die Überlebenszeit bei Parotis Karzinomen multizentrisch*
 (*Referenzgröße der Cox Regression, Tod(N=212) Zensiert (N=369))

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Geschlecht	0,335	0,019	1,399	1,056	1,852
Mittleres Erkrankungsalter (<62 Jahre/≥62 Jahre)	0,985	0,000	2,677	1,966	3,644
Rezidiv	0,315	0,036	1,370	1,021	1,837
Stadium I*		0,000			
Stadium II (1)	0,857	0,003	2,357	1,333	4,167
Stadium III/IV (2)	1,454	0,000	4,280	2,570	7,127
Stadium II*		0,000			
Stadium III/IV (1)	0,597	0,001	1,816	1,271	2,594
Stadium I (2)	-0,857	0,003	0,424	0,240	0,750

Tabelle 23: *Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss der Therapie auf die Überlebenszeit bei Parotis Karzinomen multizentrisch*
 (*Referenzgröße der Cox Regression, Tod (N=231) Zensiert (N=429))

Variable	B	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer	Oberer
Geschlecht	0,294	0,031	1,342	1,027	1,753
Mittleres Erkrankungsalter (<62Jahre/≥62 Jahre)	1,081	0,000	2,947	2,167	4,010
Rezidiv	0,465	0,002	1,593	1,184	2,143
Alleinige tumorsanierende Operation*		0,000			
Operation und adjuvante Therapie (RT/RCT) (1)	0,598	0,000	1,819	1,325	2,497
RT/RCT (2)	1,632	0,000	5,112	3,285	7,954
Operation und adjuvante Therapie (RT/RCT)*		0,000			
RT/RCT (1)	1,033	0,000	2,811	1,873	4,217
Alleinige tumorsanierende Operation (2)	-0,598	0,000	0,550	0,400	0,755

Eine multivariate Cox Regressionsanalyse wurde mit jeweils vier Variablen durchgeführt; dabei wurden der Einfluss der Tumorhistologie, des UICC Stadiums und des Therapieverfahrens gesondert betrachtet. (Tab. 21 bis 23)

In jede Analyse flossen Geschlecht, Erkrankungsalter und das Vorkommen eines Rezidivs mit ein; nicht mit in die Analyse aufgenommen wurde die Radikalität der chirurgischen Therapie, da sonst Patienten mit palliativer Therapie nicht in der multivariaten Regressionsanalyse berücksichtigt würden.

Zunächst wurde eine Analyse mit besonderer Berücksichtigung der Tumorhistologie durchgeführt; es wurden insgesamt 700 Fälle analysiert, von denen 246 Patienten verstorben und 454 Fälle zensiert waren. Dabei ergab sich für das weibliche Geschlecht, ein Erkrankungsalter unter 62 Jahre und für Rezidivfreiheit eine signifikant bessere Prognose ($B=0,272$, $\text{Exp}(B)=1,313$, $\text{KI (95\%)}=1,009-1,708$, $p=0,043$; $B=0,835$, $\text{Exp}(B)=2,304$, $\text{KI (95\%)}=1,696-3,130$, $p=0,000$; $B=0,595$, $\text{Exp}(B)=1,813$, $\text{KI (95\%)}=1,370-2,399$, $p=0,000$).

Bezüglich der Tumorhistologien zeigte sich die signifikant schlechteste Prognose für Plattenepithelkarzinome im Vergleich zu allen anderen Histologien ($p=0,000$). Das Adenokarzinom scheint eine signifikant schlechtere Prognose gegenüber adenoid-zystischen Karzinomen und Azinuszellkarzinomen zu haben ($B=-0,621$, $\text{Exp}(B)=0,538$, $\text{KI (95\%)}=0,319-0,907$, $p=0,020$; $B=-0,575$, $\text{Exp}(B)=0,583$, $\text{KI (95\%)}=0,328-0,966$, $p=0,037$); im Vergleich zum adenoid-zystischen Karzinom könnte ein fast doppelt so hohes Sterberisiko ($\text{Exp}(B)=1,860$) bestehen, im Vergleich zum Azinuszellkarzinom ein fast 1,8-faches Sterberisiko ($\text{Exp}(B)=1,777$). Das adenoid-zystische Karzinom und das Azinuszellkarzinom scheinen außerdem eine bessere Prognose zu haben als Fälle, die unter „andere Histologien“ gefasst werden ($B=0,789$, $\text{Exp}(B)=2,202$, $\text{KI (95\%)}=1,358-3,570$, $p=0,001$; $B=0,744$, $\text{Exp}(B)=2,104$, $\text{KI (95\%)}=1,270-3,485$, $p=0,004$); genauso scheint auch das Mukoepidermoidkarzinom eine bessere Prognose als „andere Histologien“ zu haben.

Mit einer weiteren Cox Regressionsanalyse wurde das UICC Stadium in insgesamt 581 Fällen, neben den drei oben genannten Variablen, analysiert. Es zeigte sich eine signifikant bessere Prognose für das weibliche Geschlecht, ein Erkrankungsalter unter 62 Jahre und für Rezidivfreiheit. Die beste Prognose ergab sich für Patienten mit Stadium I; für Stadium II zeigte sich im Vergleich dazu ein mehr als doppelt so hohes Sterberisiko und für Stadium III/IV ein sogar mehr als 4-faches Sterberisiko ($B=0,857$, $\text{Exp}(B)=2,357$, $\text{KI (95\%)}=1,333-4,167$, $p=0,003$; $B=1,454$, $\text{Exp}(B)=4,280$, $\text{KI (95\%)}=2,570-7,127$, $p=0,000$). Für Stadium III/IV gegenüber Stadium II ergab sich ein 1,8-faches Sterberisiko ($B=0,597$, $\text{Exp}(B)=1,816$, $\text{KI (95\%)}=1,271-2,594$, $p=0,001$).

In eine weitere Cox Regressionsanalyse mit 660 Fällen, davon 429 zensiert, wurde das Therapieverfahren einbezogen. Für den Einfluss des Geschlechts, des Erkrankungsalters und eines Rezidivs auf die Überlebenszeit, lassen sich wiederum signifikante Ergebnisse ableiten. Auch hier scheinen weibliches Geschlecht, jüngeres Erkrankungsalter und Rezidivfreiheit einen Überlebensvorteil zu bieten. Die schlechteste Prognose zeigte sich für Patienten, die keine chirurgische Therapie, also eine Palliativtherapie erhielten; gegenüber einer primären Operation scheint ein palliativer Therapieansatz ein 5-faches Sterberisiko ($\text{Exp}(B)=5,112$, $p=0,000$) zu haben, ein adjuvanter Therapieansatz ein immerhin 1,8-faches Sterberisiko ($\text{Exp}(B)=1,819$, $p=0,000$). Vergleicht man die adjuvante Therapie mit der palliativen Therapie, so ergibt sich für Letztere ein 2,8-faches Sterberisiko ($\text{Exp}(B)=2,811$, $p=0,000$).

5 Diskussion

5.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Maligne epitheliale Tumoren der Glandula parotidea oder der Speicheldrüsen im Allgemeinen sind Erkrankungen des höheren Alters. Das Medianalter für maligne Speicheldrüsentumoren im Gießener Kollektiv wurde aus den vorliegenden Daten mit 61 Jahren berechnet. Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs ergibt sich für Parotiskarzinome ein Medianalter von 62 Jahren.

Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit anderen Studien, die prognostische Faktoren bei malignen Parotistumoren untersucht haben: Pohar et al.⁴⁰ gaben das Medianalter mit 60 Jahren an, Koul et al.³⁰ mit 62 Jahren. In der Arbeit von Vander Poorten et al.⁴² ergab sich ein Medianalter von 63 Jahren, bei Harbo et al.²⁵ sogar von 64 Jahren.

Bemerkenswert ist die große Altersspanne, die sich für Parotiskarzinome und maligne Speicheldrüsentumoren ergibt (7-98 Jahre bzw. 10-93 Jahre). Zwar sind nur in wenigen Fällen Patienten unter 40 Jahren betroffen (Gießen N=24, Gesamtkollektiv N=91), doch zeigen auch andere Arbeiten, dass junge Erwachsene oder Kinder von der Erkrankung in Einzelfällen betroffen sein können.^{25 43 52}

Im Gießener Kollektiv waren 4 Patienten unter 18 Jahren betroffen, im Gesamtkollektiv insgesamt 14 Patienten, davon neun Mädchen und fünf Jungen, bis einschließlich 18 Jahre. Dabei handelte es sich um sechs Mukoepidermoidkarzinome, drei Azinuszellkarzinome, drei „andere Karzinome“, ein adenoid-zystisches Karzinom und ein Adenokarzinom, alle waren in der Parotis lokalisiert.

Einige Autoren haben sich nur mit Speicheldrüsentumoren im Kindesalter beschäftigt und erzielten folgende Ergebnisse: Foote et al.²² untersuchten 21 Kinder mit Speicheldrüsentumoren, dies entsprach 4% aller dokumentierten Speicheldrüsentumoren in einem Zeitraum von 30 Jahren. Um größere Fallzahlen auswerten zu können, griffen sie auf die derzeitige Literatur zurück und erhielten ein Kollektiv mit 493 Fällen. Am häufigsten traten Speicheldrüsentumoren in der Glandula parotidea auf und der häufigste maligne Tumor war das Mukoepidermoidkarzinom. Im Gegensatz zu Speicheldrüsentumoren des Erwachsenen kamen maligne und benigne Tumoren in gleichem Verhältnis vor, auch verzeichneten die Autoren ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts.

Vergleichbar sind diese Ergebnisse mit einer jüngeren Studie von Da Cruz Perez et al.¹⁶, in der 52 Fälle von Speicheldrüsentumoren von Patienten unter 18 Jahren untersucht

wurden. Auffällig war ebenfalls das gleich häufige Auftreten von benignen und malignen Tumoren sowie die Parotis als häufigste Lokalisation, das Mukoepidermoidkarzinom als häufigste Histologie und die Prädominanz des weiblichen Geschlechts bei Kindern.

Kessler et al.²⁸ untersuchten 15 Patienten unter 20 Jahren in einem Zeitraum von 10 Jahren und erzielten vergleichbare Ergebnisse. Am häufigsten war die Glandula parotidea betroffen und das Mukoepidermoidkarzinom war die häufigste Histologie, allerdings gab es kein Überwiegen eines Geschlechts, was auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen sein kann.

Die Arbeit von Bull et al.¹³ analysierte 10 Fälle von Speicheldrüsentumoren in einem Alter von 11 bis 16 Jahren über einen Zeitraum von 18 Jahren. Es überwogen maligne Tumoren mit 6 Fällen, von denen 2 Azinuszellkarzinome waren, andere Histologien kamen jeweils nur einmal vor. Die häufigste Lokalisation mit 7 Fällen war wiederum die Glandula parotidea.

In den vorliegenden Daten sind Männer häufiger von malignen Speicheldrüsenkarzinomen beziehungsweise Parotiskarzinomen betroffen als Frauen. Im Gießener Kollektiv sind 60% der Patienten männlichen Geschlechts, im Gesamtkollektiv 53%, was einem Geschlechterverhältnis von 3:2 entspricht.

Inzidenzraten maligner Speicheldrüsentumore der Jahre 2010 bis 2012 aus dem Hessischen Krebsregister sind für Männer ebenfalls höher angegeben als für Frauen. Für 2010 liegt die Inzidenzrate (IR) für Männer bei 1,11 pro 100000 Einwohner gegenüber 0,74 pro 100000 Einwohner für Frauen, 2011 lag die IR bei 1,34 gegenüber 0,71 pro 100000 Einwohner und 2012 bei 1,03 gegenüber 0,81 pro 100000 Einwohner. (Tab. 1)

In der Literatur finden sich verschiedene Angaben zur Geschlechterverteilung mit übereinstimmenden Ergebnissen. So lässt sich das Überwiegen des männlichen Geschlechts in Studien mit vergleichbarer Kollektivgröße zeigen. In der Studie von Yu et al.⁶¹ waren 215 Männer gegenüber 190 Frauen von malignen Speicheldrüsentumoren betroffen.

Bei Vander Poorten et al.⁴² ist der Anteil des männlichen Geschlechts bezogen auf Parotiskarzinome mit 53% von 168 Fällen angegeben, bei Ali et al.² mit 52% von 301 Patienten. Höher noch, mit 68% bei einer Kollektivgröße von 209 Patienten, geben Poulsen et al.⁴³ den Männeranteil an.

In der Studie von Bjorndal et al.¹⁰, die unter anderem epidemiologische Daten aus dem dänischen Krebsregister von 1990 bis 2005 untersucht haben, ergab sich ein etwas höherer Frauenanteil von 51% bei einer Kollektivgröße von 952 Patienten.

5.2 Klassifikation maligner Speicheldrüsentumoren

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass im Gießener Kollektiv sowie im Gesamtkollektiv zum Diagnosezeitpunkt in den meisten Fällen ein eher niedriges T-Stadium vorlag.

In den Gießener Daten mit 325 Patienten wurde in 57% ein Cis/T1- oder T2- Stadium dokumentiert; am häufigsten, in einem Drittel der Fälle, wurde ein T2-Stadium vergeben. Auch im Gesamtkollektiv hatte der Großteil der 752 Patienten ein niedriges T-Stadium(T1/T2) zum Diagnosezeitpunkt mit 48%.

In der Hälfte der Fälle lag bei Diagnosestellung kein Lymphknotenbefall und in den meisten Fällen keine Fernmetastasierung vor. Im Gießener Kollektiv war in 49% ein N0 Stadium vergeben und in 69% ein M0 Stadium, im Gesamtkollektiv in 50% und 83%.

Aus der vorliegenden TNM-Klassifikation wurde ein Tumorstadium nach UICC vergeben. In den Gießener Daten überwogen zusammen betrachtet Tumorstadium I und II mit 38%. Jedoch wurde zum Diagnosezeitpunkt in einem Drittel der Fälle ein Stadium IV vergeben. Im Gesamtkollektiv kamen Stadium I und II zusammen mit 33% vor. Für sich genommen wurde ebenfalls am häufigsten Stadium IV dokumentiert mit 31%.

Eine Erklärung findet sich im Aufbau der UICC Stadieneinteilung für Tumoren der großen Speicheldrüsen. Exemplarisch erklärt am Beispiel der UICC Stadieneinteilung auf Grundlage der siebten Auflage der TNM Klassifikation von 2009 sind die Stadien I bis III nur an der Tumorgöße gemessen beziehungsweise wird Stadium III bei Vorliegen einer ipsilateralen Lymphknotenmetastase bis 3 cm Größe (N1) vergeben. Stadium IVa bis IVc schließt alle T-Stadien mit ein beziehungsweise wird bei Vorliegen von ipsilateralen Lymphknotenmetastasen über 3cm oder kontralateralem und bilateralem Befall vergeben. Liegen Fernmetastasen vor handelt es sich immer um Stadium IVc. Das heißt, auch wenn ein niedriges T-Stadium vorliegt, was in den Daten am häufigsten zu verzeichnen war, kann bei entsprechendem Lymphknotenstatus und vorliegenden Fernmetastasen trotzdem ein höheres UICC Stadium dokumentiert sein. Auch wenn N0 dokumentiert wurde, kann bei infiltrativem Wachstum, was einem T4 Tumor entspricht, ein Stadium IV vorliegen.

In einigen Fällen fehlen Angaben zur TNM-Klassifikation. Manche UICC Stadien konnten trotz fehlender Angaben eindeutig vergeben werden, wie zum Beispiel bei M1 ein Stadium IV. Dennoch stellt dies eine Schwäche der retrospektiven Datenanalyse dar.

In der Studie von Harbo et al.²⁵ zeigten sich ähnliche Häufigkeiten für die Vergabe von eher niedrigen UICC Stadien mit 51% Stadium I und II gegenüber 36% Stadium IV. Auch bei Renehan et al.⁴⁶ zeigte sich die Tendenz zu niedrigeren Tumorstadien bei Diagnose mit 53% Stadium I und II und 30% Stadium IV, auch wenn die Stadieneinteilung nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) vorgenommen wurde. Diese richtet sich ebenfalls nach der TNM-Klassifikation und ist mit der UICC Stadieneinteilung harmonisiert worden.

Auch Lima et al.³⁵ bestätigen dieses Ergebnis mit 39% Stadium I gegenüber 22% Stadium IV, genauso wie Bell et al.⁷ mit 42% Stadium I und 29% Stadium IV nach AJCC und Ali et al.² mit 60% Stadium I und II und 18% Stadium IV nach AJCC. Eine Begründung dafür könnte im Wachstumsverhalten von Speicheldrüsenkarzinomen liegen, die zum Diagnosezeitpunkt aufgrund langsamen Wachstums ein niedriges T-Stadium aufweisen.⁴⁹

5.3 Tumorlokalisation und histologische Subtypen

Maligne epitheliale Speicheldrüsentumoren waren im Gießener Kollektiv in erster Linie in der Glandula parotidea lokalisiert (N=168), gefolgt von der Vielzahl an Lokalisationen im Bereich der kleinen Speicheldrüsen (N=118). Tumoren der Glandula submandibularis (N=38) und ein Tumor der Glandula sublingualis waren eher die Ausnahme. Im Gesamtkollektiv (N=752) wurden auch aufgrund der Häufigkeit dieser Lokalisation nur maligne epitheliale Tumoren der Parotis untersucht.

In Studien, die vergleichbar große Kollektive untersucht haben, gilt die Glandula parotidea ebenfalls als vorherrschende Lokalisation maligner Speicheldrüsentumore. Bei Spiro et al.⁵² waren 49% von 1278 maligne Tumoren in der Parotis und 42% in den kleinen Speicheldrüsen lokalisiert. Genauso gaben Bjorndal et al.¹⁰ die Tumorlokalisationen von insgesamt 952 Patienten mit 52% Parotistumoren und 33% Tumoren der kleinen Speicheldrüsen an. In der Studie von Eijkenboom et al.¹⁹ mit einer Kollektivgröße von 565 Fällen kamen 58% Parotiskarzinome und 28% Tumore der kleinen Speicheldrüsen vor. Andere Autoren, die große Kollektive maligner Tumore der großen Speicheldrüsen untersucht haben, konnten ebenfalls zeigen, dass vornehmlich die Parotis von

maligen epithelialen Tumoren betroffen ist. Darunter Boukheris et al.¹² mit 67% Parotistumoren bei einer Kollektivgröße von 6391 Fällen und Wahlberg et al.⁵⁹ mit sogar 93% von 2465 untersuchten Fällen.

Betrachtet man die Häufigkeit der histologischen Subtypen im Gießener Kollektiv fällt auf, dass mit Abstand am Häufigsten das Plattenepithelkarzinom vorkam (42%). Das Mukoepidermoikarzinom (11%), das adenoid-zystische Karzinom (10%) und das Adenokarzinom (10%) wurde in ähnlicher Größenordnung dokumentiert. Das Azinuszellkarzinom kam in 7% der Fälle vor. Alle Weiteren kamen in unter 5% der Fälle vor und wurden in der Kategorie „andere Histologie“ zusammengefasst.

Im Vergleich zu Daten aus dem Hessischen Krebsregister zwischen 2010 und 2012 fällt eine andere Verteilung auf; am häufigsten kam das Adenokarzinom (28%) vor und erst an zweiter Stelle das Plattenepithelkarzinom (23%). Adenoid-zystische Karzinome und Mukoepidermoidkarzinome kamen mit 13% gleich häufig vor, am seltensten war das Azinuszellkarzinom (8%). (Tab. 1)

Die Diagnostik primärer Plattenepithelkarzinome der Speicheldrüsen wird dadurch erschwert, dass es sich um Metastasen anderer Primärtumoren, insbesondere Hauttumoren und Kopf-Hals Tumoren, handeln könnte. Obwohl alle Patienten mit Plattenepithelkarzinomen auf andere dokumentierte Tumorerkrankungen, die für eine Metastasierung in Frage kommen im GTDS überprüft worden sind, schließt dies aber in der Retrospektive keine Dokumentationsfehler aus.

Auch in der Literatur lässt sich das Vorkommen von Plattenepithelkarzinomen als häufigste Entität nicht bestätigen. Zwar gehört das Plattenepithelkarzinom zu den am häufigsten beschriebenen Tumorentitäten, ist aber von den meisten Autoren in der Häufigkeit an letzter Stelle genannt.^{19 21 35 42 46 57} Der Anteil von Plattenepithelkarzinomen variiert sehr stark in der Literatur zwischen 0,8% in der Arbeit von Bell et al.⁷ und 21,5% in der Arbeit von Poulsen et al.⁴³, die das Plattenepithelkarzinom in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen für das Gießener Kollektiv, als häufigste Entität beschreiben. Auch in den Arbeiten von Boukheris et al.¹² und Bhattacharya et al.⁸ sind Plattenepithelkarzinome als zweit häufigster Subtyp angegeben mit 14,7% und 21,2%.

Im Gesamtkollektiv ergab sich für Parotiskarzinome eine etwas andere Verteilung der histologischen Subtypen im Vergleich zum Gießener Kollektiv. Die häufigste Tumorentität stellt das Adenokarzinom NOS dar (17,3%), gefolgt vom Mukoepidermoidkarzinom (14%), Plattenepithelkarzinom (14%), Azinuszellkarzinom (12,2%) und als fünft häufigste Entität, dem adenoid-zystischen Karzinom (11,8%). In der Literatur findet sich in

den meisten Studien, die Parotiskarzinome betrachten, keine Übereinstimmung in der Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen.

Eine Begründung für die hohe Anzahl an Adenokarzinomen liegt in der Definition des Adenokarzinom NOS: diese Bezeichnung wird vergeben bei duktaler Differenzierung und wenn Charakteristika anderer epithelialer Speicheldrüsentumore, die ebenfalls zu den Adenokarzinomen gehören, nicht zutreffen.⁶ Häufig werden diese Tumoren als sonstige oder unklassifizierte Adenokarzinome oder nur als Adenokarzinome bezeichnet.⁶

Auch Hickman et al.²⁶, die Publikationen zur Prognose von spezifischen Subtypen maligner Speicheldrüsentumore von 1964 bis 1982 analysierten, bezeichneten das Adenokarzinom als so „divers in seiner Histologie“, dass es nicht immer in „bestehende Klassifikationen“ passte.⁵³ Problematisch hierbei ist, dass sehr viele epitheliale Speicheldrüsentumore auch Adenokarzinome sind und nur etwas spezifischere histomorphologische Kriterien erfüllen. Dies setzt eine große Erfahrung in der Diagnostik seitens des Pathologen bei einer ohnehin seltenen Tumorentität voraus. Hinzu kommt, dass in den letzten Jahrzehnten Änderungen in der WHO Klassifikation maligner Speicheldrüsentumore vorgenommen worden sind. Insbesondere nach der zweiten Aktualisierung der WHO Klassifikation im Jahre 1991 wurden zehn neue Subtypen verschiedener Adenokarzinome ergänzt, die vorher unter Adenokarzinome NOS gefasst worden wären.⁶³

Die vorliegende Arbeit betrachtet im Gesamtkollektiv Parotiskarzinome von 1972 bis 2014, sodass zur histologischen Klassifikation drei Versionen der WHO Klassifikation zugrunde liegen. So werden unter Adenokarzinome NOS auch diejenigen Fälle gefasst, die 1972 zwar als solche klassifiziert worden sind, 1991 oder 2005 aber eher als spezifischere Subtypen klassifiziert worden wären. Um diese Ungenauigkeit zu korrigieren hätten alle histologischen Befunde gemäß der aktuellen WHO Klassifikation reklassifiziert werden müssen.

Als häufigste Entität mit Lokalisation in der Parotis wird in der Literatur überwiegend das Mukoepidermoidkarzinom genannt^{8 21 30 35}, aber auch generell als häufigste Entität maligner Speicheldrüsentumore angegeben.^{2 7 12 52 59} Dennoch macht es die Diskrepanz der Angaben zum Vorkommen histologischer Subtypen schwierig, eine genaue Aussage zur Häufigkeitsverteilung zu treffen.

Ein wichtiger Aspekt der vorliegenden Arbeit ist die Auseinandersetzung mit den zugrundeliegenden WHO Klassifikationen für maligne epitheliale Speicheldrüsentumoren. In den letzten Jahrzehnten hat es zwei Revisionen der Klassifikationen gegeben, die die

Diagnostik sehr komplex gemacht haben. Dabei handelt es sich um die zweite Version der WHO Klassifikation von 1991 und die aktuelle dritte Version von 2005. Alleine zweit genannte beinhaltet 24 Tumorentitäten, von denen einige noch in verschiedene Wachstumsmuster und Subtypen untergliedert werden können. Darüber hinaus handelt es sich bei Speicheldrüsentumoren in der Mehrzahl um gutartige epitheliale Tumoren, von denen man ebenfalls zehn Entitäten unterscheiden muss. Weitere maligne Tumoren der Speicheldrüse, wie Weichteiltumoren, Lymphome und Sekundärtumoren sind ebenfalls denkbar.

Auffallend ist im Gießener Kollektiv, dass Tumorentitäten der WHO Klassifikation von 1991 in 33% in einem Zeitraum von über 40 Jahren kein mal diagnostiziert worden sind, Tumorentitäten der WHO Klassifikation von 2005 sogar in 46% nicht vorkamen. Nur 56% (WHO 1991) beziehungsweise sogar nur 37% (WHO 2005) der Tumorentitäten sind mehr als einmal diagnostiziert worden.

Nicht nur die große Anzahl histologischer Subtypen, sondern auch ihre Seltenheit erfordern eine hohe Expertise des Pathologen. Die Diagnostik maligner epithelialer Speicheldrüsentumoren erscheint verkompliziert und hat zumindest in der retrospektiven Betrachtung keine Auswirkung auf die Wahl des Therapieverfahrens und viel wichtiger noch auf das Gesamtüberleben. Daher schlagen wir eine Revision und Vereinfachung der WHO Klassifikation 2005 zumindest für den klinischen Alltag vor; zum Beispiel könnte zwischen sechs Histologien unterschieden werden: Adenokarzinom NOS, adenoidzystisches Karzinom, Mukoepidermoidkarzinom, Azinuszellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und andere Histologie. Dieser Vorschlag erreicht natürlich auf der Grundlage einer retrospektiven Datenanalyse keine hohe Evidenz. Allerdings wird es aufgrund der Seltenheit von malignen Speicheldrüsentumoren und der Rarität der 24 Entitäten nicht möglich sein, ein prospektives Studiendesign durchzuführen und Empfehlungen für die entitätenspezifische Therapie zu geben und eine Aussage über das Outcome zu treffen. Wünschenswert wäre eine flächendeckendere, eventuell deutschlandweite einheitliche Dokumentation mit Hilfe von Tumordokumentationssystemen an Unikliniken und außeruniversitären Zentren, um große Kollektive statistisch auswerten zu können.

Anknüpfend an die Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen sollen die Ergebnisse zu den fünf häufigsten Tumorentitäten mit patientenbezogenen Merkmalen im Gießener Kollektiv diskutiert werden. Das Adenokarzinom betraf vor allem Männer (56%) über 61 Jahren (63%) und war vorwiegend in der Parotis (75%) lokalisiert. Zum Diagnosezeitpunkt wurde in 53% der Fälle ein T1- oder T2-Stadium dokumentiert. 47% der Patienten mit Adenokarzinomen NOS hatten bereits einen positiven Lymphknotenstatus,

allerdings nur in 22% Fernmetastasen. Daraus ergab sich ein höheres Tumorstadium (III/IV) (56%) zum Diagnosezeitpunkt.

Es wurde meistens ein radikaler primär chirurgischer Therapieansatz gewählt (53%), 42% der Patienten erhielten eine adjuvante Therapie. Rezidive traten in 31% der Fälle auf. Das mittlere Follow-up lag bei acht Jahren und das mittlere Überleben bei sieben Jahren. Das 5-Jahresüberleben betrug 57%, das 10-Jahresüberleben 55%. Daher ist das Adenokarzinom NOS als Tumor mit schlechter Prognose im Vergleich zum Azinuszellkarzinom einzuschätzen.

Übereinstimmende Ergebnisse zeigten Zhan et al.⁶³, die eine retrospektive Analyse von Adenokarzinomen NOS der Parotis durchführten. Aus dem nationalen Krebsregister (National Cancer Database, NCDB) wurden an der Universität South Carolina 3155 Fälle der Jahre 1998 bis 2012 ausgewertet. Ein niedriges T-Stadium (T1/T2) wurde in sogar 60% der Fälle dokumentiert, eine lymphogene Metastasierung hatten 48% der Patienten, Fernmetastasen wurden jedoch nur mit 10% angegeben. Auch wurde in 43% eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt. Das 5-Jahres-Überleben wurde mit 47% etwas schlechter als in unserem Kollektiv beschrieben. Negativ prognostische Faktoren stellten das Alter, positive Lymphknoten, hohes T-Stadium, high-grade Tumoren und Fernmetastasen dar. Laut der Autoren sind von Adenokarzinomen NOS besonders ältere Männer mit weißer Hautfarbe betroffen; meistens handelte es sich dabei um einen high-grade Tumor und ein hohes Tumorstadium. Im Allgemeinen schätzten die Autoren das Adenokarzinom NOS als einen aggressiven, häufig regional metastasierenden Tumor mit einer schlechten Prognose ein. Azinuszellkarzinome traten im Gießener Kollektiv vor allem bei Frauen (61%) und bei Patienten jüngeren Alters (<61 Jahre) (65%) auf. Diese Tumorentität kam ausschließlich in der Parotis vor. In der Regel hatten die betroffenen Patienten ein niedriges T-Stadium (70%) und einen negativen Lymphknotenstatus (61%); kein Patient hatte Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt. Dementsprechend wurde in 57% ein niedriges UICC Stadium vergeben. 83% wurden primär operiert, eine adjuvante Therapie wurde in 17% der Fälle durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Tumorstadien wurde ein nicht radikaler Therapieansatz gewählt. 78% der Patienten blieben rezidivfrei. Das mittlere Follow-up sowie das mittlere Überleben betrugen zehn Jahre. Biron et al.⁹ untersuchten prognostische Faktoren bei einem großen Kollektiv von Azinuszellkarzinomen (N=2061). Ebenfalls waren in 60% Frauen betroffen und mit 91% waren die großen Speicheldrüsen als Tumorlokalisation führend. Auch in dieser Arbeit wurden die meisten Tumore im Frühstadium diagnostiziert (78%), ein negativer Lymphknotenstatus und fehlende Fernmetastasierung wurde in über 90% der Fälle dokumentiert. Daher empfehlen

die Autoren eine primäre Operation als Therapie der Wahl. Das 20-Jahresüberleben von Patienten, die eine primäre Operation erhielten wurde mit 93% angegeben.

Auch in den Gießener Daten hatte das Azinuszellkarzinom eine gute Prognose mit einem 10-Jahresüberleben von 76%. Biron et al.⁹ formulierten als wichtiges Ergebnis, den Einfluss des Differenzierungsgrads auf die Prognose von Azinuszellkarzinomen. Sie sahen das Grading noch wichtiger an als die TNM-Klassifikation und schlugen vor das Grading in die Diagnostik dieser Tumorentität zu integrieren.

Im Gießener Kollektiv ist in 47% kein Grading dokumentiert und aufgrund der niedrigen Fallzahl kann keine Aussage bezüglich der prognostischen Wichtigkeit getroffen werden. Lewis et al.³³ stellten in einer retrospektiven Datenanalyse Ergebnisse zum Management und Outcome von 90 Azinuszellkarzinomen vor, die in der Mayo Klinik behandelt worden waren. Dabei teilten sie das Kollektiv in eine Gruppe mit Primärtumoren und eine zweite Gruppe mit Rezidiven ein. Auch in dieser Arbeit wurde das Azinuszellkarzinom häufiger bei Frauen diagnostiziert, in der Gruppe der Primärtumoren in 65% der Fälle. Diagnosezeitpunkt war gewöhnlich in der sechsten Lebensdekade. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen trat diese Tumorentität vorwiegend in der Parotis auf, die kleinen Speicheldrüsen waren eine eher ungewöhnliche Lokalisation.

Die Therapie der Wahl stellte eine entweder superfizielle oder totale Parotidektomie dar, wobei die totale Parotidektomie etwas bessere Lokalkontrollraten erreichte (27% vs. 40% Rezidive). Eine Aussage zur Effizienz der postoperativen Strahlentherapie trafen die Autoren aufgrund der geringen Fallzahl und der komplexen Behandlung nicht, da eine Strahlentherapie nur im Progress und nach einer Nachresektion durchgeführt wurde.

Das Gesamtüberleben beider Gruppen zusammen nach fünf, zehn und 20 Jahren wurde mit 90%, 83% und 67% angegeben und bestätigt unser Ergebnis zum 10-Jahresüberleben (76%). Das mittlere Follow-up betrug 14 Jahre im Vergleich zu 10 Jahren in unserem Kollektiv.

Das Azinuszellkarzinom ist nach Meinung von Lewis et al. als eine prognostisch günstige Entität einzuschätzen, nicht zuletzt durch sein langsames Wachstum und die geringe Rate an zervikalen Metastasen. Eine Routine Neckdissection sollte daher laut der Autoren nicht durchgeführt werden.

Hickman et al.²⁶ gaben anhand ihrer Literaturrecherche für Patienten mit Azinuszellkarzinomen das 5-Jahresüberleben mit 82,2% und das 10-Jahresüberleben mit 67,6% etwas schlechter an als in unserem Kollektiv. Zurückzuführen könnte dieses Ergebnis auf

die einerseits kleinere Fallzahl (N=102) und die Verbesserung der Therapieverfahren sein.

Adenoid-zystische Karzinome wurden im Gießener Kollektiv in den meisten Fällen bei Frauen (64%) und in jüngerem Alter (<61 Jahre) (55%) diagnostiziert. Der Großteil der adenoid-zystischen Karzinome ist in den großen Speicheldrüsen lokalisiert (84%). Ähnlich wie beim Adenokarzinom sind vor allem niedrige T-Stadien, ein negativer Lymphknotenstatus und keine Fernmetastasierung dokumentiert (64%, 73%, 70%). Daraus ergibt sich wiederum ein eher niedriges UICC Stadium zum Diagnosezeitpunkt (60%).

64% der Fälle wurden primär operiert, eine adjuvante Therapie oder eine palliative Therapie wurden in jeweils 18% durchgeführt. Ein radikaler Therapieansatz wurde in 56% gewählt. Die Mehrheit der Patienten blieb rezidivfrei (67%). Das mittlere Follow-up und das mittlere Überleben betrugen 11 Jahre. Das 10-Jahresüberleben anhand der Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 3c) betrug 76%. Damit gehört das adenoid-zystische Karzinom in unserer Datenanalyse zu den prognostisch günstigsten Tumorentitäten zusammen mit dem Azinuszellkarzinom.

In einer retrospektiven Analyse von 46 Fällen von adenoid-zystischen Karzinomen der Parotis untersuchten Al-Mamgani et al.¹ prognostische Faktoren und die Lebensqualität nach erfolgter Therapie. Das Medianalter bei Erkrankung war 48 Jahre und es wurde bei allen Patienten eine Operation mit adjuvanter Bestrahlung durchgeführt. 22% erhielten eine Neckdissection. Bei einer relativ hohen Rate an okkulten Metastasen (25%) empfahlen die Autoren eine elektive Behandlung des N0-Halses. Das 5-Jahresüberleben und das 8-Jahresüberleben gaben sie mit 67% und 64% etwas schlechter als in unseren Ergebnissen an.

Das Mukoepidermoidkarzinom trat im Gießener Kollektiv überwiegend bei Männern und in einem Alter von unter 61 Jahren auf (jeweils 60%). Auch diese Tumorentität stellte einen häufigen Tumor der Parotis dar (83%). Wie die anderen Tumorentitäten wurden Mukoepidermoidkarzinome meist in frühen Tumorstadien diagnostiziert (T1/2 69%, N0 51%, M0 66%). UICC Stadium I/II wurde in 49% der Fälle vergeben im Vergleich zu 34% Stadium III/IV, 17% waren unbekannt.

60% der Patienten erhielten eine primäre Operation und 31% wurden adjuvante therapiert. Immerhin wurde der Therapieansatz in 53% nicht radikal gewählt und 83% blieben rezidivfrei. Mit einem 10-Jahresüberleben von 58% war das Mukoepidermoidkarzinom in der Auswertung der Gießener Daten eher ein Tumor mit schlechter Prognose.

Etwas schlechter mit einem 10-Jahresüberleben von 50% schätzten Hickman et al.²⁶ auf Grundlage von Literatur das Outcome von Mukoepidermoidkarzinomen ein. Liu et al.³⁶ untersuchten ein Kollektiv von 376 Patienten mit Mukoepidermoidkarzinomen hinsichtlich prognostischer Faktoren. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen kam das Mukoepidermoidkarzinom eher in den kleinen Speicheldrüsen (62%), insbesondere am Gaumen, vor. Traten Mukoepidermoidkarzinome in den großen Speicheldrüsen auf, betrafen sie allerdings, in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, am häufigsten die Parotis.

In der Geschlechterverteilung war eine Prädominanz des männlichen Geschlechts erkennbar (Verhältnis 3,5:1). Männer hatten eine schlechtere Prognose als Frauen, da sie häufiger von high-grade Tumoren betroffen waren.

Auch Liu et al. hoben das Grading als wichtigen prognostischen Faktor hervor, leider war in unserem Kollektiv das Grading der Mukoepidermoidkarzinome wiederum nur unzureichend erfasst. Das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben gaben die Autoren mit 81% an, wobei low-grade Tumore ein besseres 5-Jahresüberleben hatten als high-grade Tumore (98% vs. 39%).

Neben dem Differenzierungsgrad spielte der Lymphknotenstatus eine wichtige Rolle für die Überlebenszeit. Eine lymphogene Metastasierung trat abhängig von der Lokalisation auf, vor allem bei Submandibulartumoren (40%) oder Tumoren der Wangenschleimhaut (39%). Aro et al.⁵ bestätigten unser Ergebnis bezüglich der häufigsten Tumorlokalisation. Überwiegend verzeichneten sie Parotiskarzinome gefolgt von Submandibularkarzinomen.

Als Therapie der Wahl nannten sie die primäre Operation, etwas mehr als in unserem Kollektiv wurde eine adjuvante Therapie angeschlossen (49%). Es handelt sich dabei allerdings um ein relativ kleines Kollektiv mit 52 Patienten. Wie auch Liu et al. betonten die Autoren die Wichtigkeit des Gradings in der Wahl der Therapie. Bei einer niedrigen Rezidivrate und einer hohen lokoregionalen Kontrollrate empfahlen sie für low-grade Tumoren ein eher restriktives Vorgehen.

Das Plattenepithelkarzinom wurde im Gießener Kollektiv in erster Linie bei Männern diagnostiziert (73%) und war vor allem in den kleinen Speicheldrüsen lokalisiert (77%). Zwar lagen zum Diagnosezeitpunkt eher niedrige T-, N- und M-Stadien vor (54%, 47%, 76%), dennoch überwogen höhere UICC Stadien (56%). 50% der Patienten erhielten eine adjuvante Therapie nach einer radikalen Operation, in einem Drittel wurde ein palliativer Therapieeinsatz verfolgt. Es konnte mit diesem Vorgehen eine hohe rezidivfreie Rate erzielt werden (77%). Das mittlere Follow-up betrug sechs Jahre, das mittlere

Überleben vier Jahre. Für die Prognose anhand der Kaplan-Meier-Kurve (Abb.20) zeigte sich ein 10-Jahresüberleben von 27% und somit die schlechteste Prognose im Vergleich zu allen anderen Tumorentitäten. Auch die Cox-Regressionsanalyse lieferte für das Plattenepithelkarzinom als einzige Tumorentität in beiden Kollektiven eine signifikant schlechtere Prognose ($p=0,000$). Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom hatten gegenüber allen anderen Tumorentitäten ein doppelt so hohes Sterberisiko.

Auch in der Literatur bestätigt sich, dass Plattenepithelkarzinome offenbar häufiger bei Männern als bei Frauen auftreten.^{10 12 19 49} Bezüglich der Prognose gaben Bhattacharya et al.⁸ das 10-Jahresüberleben mit 25% an, somit hatte das Plattenepithelkarzinom die schlechteste Prognose unter den untersuchten Entitäten.

Fiorella et al.²¹ gaben selbst das 5-Jahresüberleben ohne Tumornachweis (No evidence of Disease (NED) Survival) mit nur 22% bis 50% an. Auch in der Leitlinie von Sood et al.⁴⁹ wird das Plattenepithelkarzinom als Tumor, der häufiger bei Männern und in der siebten Lebensdekade auftritt, aufgeführt. Sie empfehlen das Plattenepithelkarzinom möglichst schnell radikal zu operieren und eine adjuvante Bestrahlung anzuschließen. Die Autoren heben hervor, dass durch das frühe extrakapsuläre Wachstum und lokale Infiltration bei späterer Operation das operative Vorgehen erschwert wird.

5.4 Therapieverfahren

Für die Therapie maligner Speicheldrüsentumore gibt es keine einheitlichen Standards in Form einer Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften. Bei der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) ist ein Leitlinienvorhaben bezüglich der Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren von der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) angemeldet, derzeit aber noch nicht fertig gestellt. Im Mai 2016 ist eine Leitlinie der britischen Autoren Sood et al. zur Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren im Journal of Laryngology & Otology erschienen.⁴⁹

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der vielfältigen Tumorentitäten, mit unterschiedlichem Verhalten und Therapieansprechen, gibt es keine prospektiven Studien, die sich mit der Therapie bei malignen Speicheldrüsentumoren befassen. Es ist daher schwierig eine hohe Qualität der Evidenz zu erreichen.⁴⁹

Zahlreiche retrospektive Arbeiten beschäftigen sich mit den eingesetzten Therapiemöglichkeiten, entweder auf Grundlage von Patientenkollektiven aus Datenbanken oder der eigenen Expertise. Gerade letzt genannte haben den Nachteil, dass es sich um kleine

Fallzahlen handelt und um lange Zeiträume, in denen sich Therapieverfahren verändert haben.

Daraus ergibt sich ein Schwachpunkt der vorliegenden Arbeit, da eine Zeitspanne von über 40 Jahren überblickt wird, in der nicht nur unterschiedliche Operateure die chirurgische Sanierung vorgenommen haben, sondern sich auch technische Gegebenheiten verändert haben.

Im Gießener Kollektiv war das am häufigsten eingesetzte Therapieverfahren die primäre Operation gefolgt von der adjuvanten Strahlentherapie. Palliative Konzepte beinhalteten in erster Linie die primäre Strahlentherapie; die Chemotherapie spielte eine eher untergeordnete Rolle. Im Allgemeinen hatte die primäre Operation das beste Outcome. Ein Patient, der eine adjuvante Therapie erhielt hatte in der Cox Regressionsanalyse ein 2,5-fach erhöhtes Sterberisiko gegenüber der primären Operation, bei palliativem Therapieansatz sogar ein 3-fach erhöhtes Sterberisiko. Signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen adjuvanter und nicht operativer beziehungsweise palliativer Therapie ließen sich zumindest im Gießener Kollektiv nicht zeigen.

Bei der Auswertung der Daten des Gesamtkollektivs nach der Kaplan-Meier-Methode konnte klar ein Überlebensvorteil bei primär operierten Patienten festgestellt werden. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten, die eine adjuvante Therapie oder eine palliative Therapie erhielten, was aufgrund der vergleichsweise kleinen Fallzahl im Gießener Kollektiv zunächst nicht gezeigt werden konnte. Die 10-Jahresüberlebensraten für die drei Therapieverfahren im Gesamtkollektiv waren 80%, 40% und 20%.

Auch in der Literatur ist die primäre Operation als Therapie der Wahl beschrieben.^{7 25 52} Preuss et al. und Lang et al. schlagen eine totale Parotidektomie in ausreichender Radikalität bei malignen Parotistumoren vor.^{31 44} Dabei hat die primäre Operation drei Ziele, nämlich die komplette Entfernung des Primärtumors unter Einbeziehung des regionären Lymphabflusses und den Facialiserhalt.³¹ Sood et al. empfehlen bei präoperativ erhaltener Facialisfunktion den Nerven zu schonen und im Falle einer intraoperativen Durchtrennung sofort mikrochirurgisch wieder herzustellen.⁴⁹

In der Dokumentation wurde der Facialiserhalt im Gießener Kollektiv in fast 90% der Fälle nicht berücksichtigt. So lässt sich schwer feststellen, in wie weit die Schonung des Nervus facialis als wichtiger operativer Grundsatz galt.

Die adjuvante Strahlentherapie wurde in der Literatur bei fortgeschrittenen Speicheldrüsenumoren gewählt. Darunter fielen Tumoren in einem Stadium III oder IV^{31 44 58}, high-

grade Tumoren^{23 31 37}, positive Tumorränder post-operativ^{24 31 34 37 44 58} und mit positivem Lymphknotenstatus.^{23 24 31 37 58}

Leider wurden in den Gießener Daten in 103 Fällen keine Angaben zur genauen Operationstechnik gemacht. Dennoch lässt sich eine Aussage zu den vorwiegend verwendeten Operationstechniken treffen. Am häufigsten wurde bei Tumoren der Glandula parotidea eine totale Parotidektomie (N=90) vorgenommen. In 30 Fällen wurde eine partielle Parotidektomie durchgeführt. Ein radikales Vorgehen wurde in 80 Fällen gewählt.

Preuss et al.⁴⁴ werteten 123 Fragebögen zur Diagnostik und Therapie von Parotistumoren aus, die sie an deutsche HNO-Kliniken versendet hatten. Dabei stellte sich als Therapie der Wahl ebenfalls die totale Parotidektomie unter Schonung des Nervus facialis heraus. 23% wählten eine partielle Parotidektomie als tumorsanierende Operation. Die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie war mehrheitlich bei Tumoren ab Stadium III, bei Lymphangiosis carcinomatosa und oder non-in-sano Resektion sowie - nicht weiter spezifiziert- abhängig vom histologischen Subtyp gestellt.

Auch in der Arbeit von Lang et al. wird eine ausreichend radikale totale Parotidektomie als Therapie der Wahl angegeben.³¹ Lim et al. hingegen halten eine konservative Parotidektomie mit postoperativer Bestrahlung als Alternative zur superfiziellen Parotidektomie vor dem Hintergrund der optimalen Schonung des Facialisnervs für einen guten Therapieansatz.³⁴

Sood et al. empfehlen eine konservative Parotidektomie unter Schonung des Facialisnervs durchzuführen, differenzieren aber zwischen kleinen, low-grade Tumoren und invasivem Tumorwachstum. Erst genannte sollten ihrer Meinung nach mit einer superfiziellen Parotidektomie versorgt werden, während zweit genannte einer totalen Parotidektomie zugeführt werden sollten.⁴⁹ Erweitert werden kann diese Therapie um eine radikale Neckdissection (ND) bei cervicalen Lymphadenopathie oder eine elektive Neckdissection bei high-grade Tumoren mit einem N0 Lymphknotenstatus.³⁴ Anders formuliert sollte jeder maligne Parotistumor eine Neckdissection erhalten, es sei denn es handelt sich um einen kleinen low-grade Tumor.⁴⁹

Pohar et al. untersuchten ein Kollektiv von 163 malignen Parotistumoren und verglichen das Outcome bei primärer Operation, adjuvanter Strahlentherapie oder primärer Bestrahlung. Hinsichtlich der Operationsverfahren wurde zwar am häufigsten die superfizielle Parotidektomie gewählt (N=50), fast genauso häufig aber eine radikale Parotidekto-

mie (N=49) durchgeführt. Die beste lokoregionale Kontrollrate erzielte die primäre Operation mit 37% Rezidivfreiheit gegenüber 11% bei adjuvanter beziehungsweise 15% bei primärer Strahlentherapie.⁴⁰

Im Gießener Kollektiv wurden 104 Neckdissections durchgeführt, leider ohne Angabe des gewählten Verfahrens und in vielen Fällen (60%) nicht dokumentiert, ob eine Neckdissection durchgeführt wurde oder nicht.

Wurde im Gießener Kollektiv eine Bestrahlung durchgeführt, so war die Gesamtdosis in den meisten Fällen 50,4 Gy. Angaben zur Bestrahlungstechnik lagen nicht vor. Die adjuvante Therapie, darunter überwiegend adjuvante Bestrahlungen (N=112), verbesserte das Gesamtüberleben gegenüber der primären Operation nicht. In der Literatur finden sich übereinstimmende Ergebnisse; die meisten Autoren stellten fest, dass eine adjuvante Strahlentherapie zwar mit einer sehr guten Lokalkontrollrate einhergehe,^{15 24 37}⁴⁰ sich nicht aber auf das Gesamtüberleben auswirke.^{15 40}

In den Arbeiten von North et al. und Mendenhall et al. hingegen konnte eine positive Auswirkung der adjuvanten Bestrahlung auf das Gesamtüberleben gezeigt werden.^{37 38} In der Leitlinie von Sood et al. wird vor allem für maligne Submandibularistumoren eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen, wenn es sich nicht um kleine, R0 resezierte low-grade Tumoren handelt.⁴⁹

Eine Chemotherapie (N=12) wurde anhand der Gießener Daten in palliativer Intention entweder als adjuvante Radiochemotherapie oder alleinige Radiochemotherapie durchgeführt. Dabei wurde am häufigsten Cisplatin als Monotherapie oder in Kombination mit 5-Fluoruracil (5FU) verabreicht. Außerdem wurde in Einzelfällen Mitomycin, Paclitaxel und Docetaxel sowie Folinsäure als Monotherapie oder in Kombination mit 5FU oder Cisplatin gewählt. Ein etabliertes Schema für den Einsatz der Chemotherapie existiert aktuell nicht³¹, vielmehr orientiert man sich an Therapieregimes, die bei anderen Kopf-Hals-Tumoren angewendet werden.¹⁴

In der Literatur finden sich aber Übereinstimmungen in der Wahl der Chemotherapien; am häufigsten genannt Cisplatin als Monotherapie oder Kombinationstherapie. Außerdem finden 5FU und Paclitaxel ihren Einsatz.^{14 18 39} Sood et al. empfehlen den Einsatz der Chemotherapie nur bei der palliativen Behandlung von Rezidiven.⁴⁹ Aufgrund der sehr geringen Fallzahl kann keine Aussage zum Stellenwert der Chemotherapie getroffen werden. Da diese Therapieoption sich in den vergangenen Jahrzehnten nicht deutlich weiterentwickelt hat und prospektive Studien fehlen beziehungsweise nur wenige

Phase II Studien mit geringen Fallzahlen existieren⁵⁵, wird sie weiterhin als palliativer Therapieansatz eine untergeordnete Rolle spielen.

Die Wahl des Therapieverfahrens im Gießener Kollektiv wurde maßgeblich vom Tumorstadium, von der Lokalisation und Tumorentität beeinflusst. Die primäre Operation war Mittel der Wahl bei Tumorstadium I, erst ab Stadium III wurde häufiger die adjuvante Strahlentherapie gewählt. Eine adjuvante Chemotherapie, auch in Kombination mit einer Bestrahlung, wurde überwiegend in der Behandlung von Stadium IV Tumoren eingesetzt. Für niedrige Tumorstadien gilt, dass Parotiskarzinome mehrheitlich primär operativ oder mit einer postoperativen Bestrahlung behandelt wurden, nur 2 Fälle wurden nicht operiert und erhielten eine palliative Therapie. Bei Tumoren der Gl. submandibularis /sublingualis mit niedrigem Tumorstadium wurde, bis auf einen Fall, eine primäre Operation vorgenommen. Es wurde keine adjuvante Therapie durchgeführt, ganz entgegen der Empfehlung von Sood et al., die eine adjuvante Strahlentherapie für Tumoren der Gl.submandibularis empfehlen.⁴⁹ Tumoren der kleinen Speicheldrüsen im Stadium I/II wurden gleich häufig primär chirurgisch oder adjuvant therapiert. Im Outcome gab es bezüglich des 5-Jahres-Überlebens kaum Unterschiede zwischen adjuvanter Therapie und Palliativtherapie (53% vs. 57%). Für höhere Tumorstadien wurde bei Parotistumoren viel häufiger eine adjuvante Therapie angeschlossen. Eine primäre Operation zeigte demgegenüber kein verbessertes Outcome. Bei Tumoren der Gl.submandibularis/sublingualis wurde hingegen im höheren Tumorstadium häufiger primär operiert; eine adjuvante Therapie hatte keinen positiven Einfluss auf das Outcome. Tumore der kleinen Speicheldrüsen wurden vorwiegend adjuvant behandelt, Patienten, die eine primäre Operation erhielten hatten keinen Überlebensvorteil. Auf Unterschiede in der Wahl des Therapieverfahrens der häufigsten Tumorentitäten wird im Kapitel 5.3 eingegangen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Früherkennung dieser seltenen Tumorentität und möglichst eine radikale primär chirurgische Sanierung von hoher Wichtigkeit für das Gesamtüberleben sind. Trotz der Seltenheit dieser Entitäten und dem Überwiegen gutartiger Läsionen der Speicheldrüsen sollte das Bewusstsein für diese Art maligner Tumore geschärft und eine möglichst frühzeitige primär operative Therapie eingeleitet werden. Nach wie vor fehlen prospektive Studien, die dieses Ergebnis unterstreichen.

5.5 Prognostische Faktoren

In den Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier Methode oder Cox Regression ergaben sich für einige Variablen Ergebnisse von prognostischer Relevanz bezogen auf das Gesamtüberleben.

Faktoren, die die Prognose positiv beeinflussen könnten, sind unter anderem das weibliche Geschlecht. Eine Begründung dafür könnte sein, dass bei Frauen häufiger die Parotis betroffen war, die auch in der Literatur als prognostisch günstigere Lokalisation gilt

52 59

Ali et al.² stuften die Prognose von Tumoren der großen Speicheldrüsen besser ein als Tumoren der kleinen Speicheldrüsen. Patienten mit Tumoren der kleinen Speicheldrüsen hatten im Gesamtkollektiv ein doppelt so hohes Sterberisiko wie Patienten mit anderen Lokalisationen. Männer waren in Kollektiv eher von Tumoren der kleinen Speicheldrüsen betroffen.

Entgegen unserer Ergebnisse wurde von Yu et al.⁶¹ eine Lokalisation in den kleinen Speicheldrüsen, insbesondere retromolar und im Bereich der Lippen, als positiv prognostischer Faktor gewertet. Auch hatten in der Arbeit von Douglas et al.¹⁷ Tumoren der kleinen Speicheldrüsen ein besseres ursachenspezifisches Überleben als in den großen Speicheldrüsen.

Ein weiterer Faktor, der das bessere Outcome von Frauen erklärt, ist, dass bei Frauen häufiger weniger aggressive Tumorentitäten in der histologischen Untersuchung festgestellt wurden, wie das Azinuszellkarzinom und das adenoid-zystische Karzinom. In der Literatur wird für das Azinuszellkarzinom mehrheitlich eine gute Prognose angegeben.⁸

52 57 59 61 Beim adenoid-zystischen Karzinom gibt es unterschiedliche Angaben: Di Fiorella et al.²¹ geben für das Mukoepidermoidkarzinom gefolgt vom adenoid-zystischen Karzinom eine gute Prognose an. Harbo et al.²⁵ bestätigen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und beschreiben das Azinuszellkarzinom und das adenoid-zystische Karzinom als prognostisch günstige Tumorentität. Hocwald et al.²⁷ halten das adenoid-zystische Karzinom eher für prognostisch ungünstig. Im Unterschied zu Frauen wurden bei Männern am häufigsten Plattenepithelkarzinome diagnostiziert, die nicht nur in unserer Analyse mit einem schlechten Outcome assoziiert zu sein scheinen, sondern auch in der Literatur als Tumorentitäten mit schlechter Prognose gelten.^{8 21 46}

Auch das Erkrankungsalter unter 61 beziehungsweise 62 Jahren ergab sich als signifikant positiv prognostischer Faktor. Da wir das Gesamtüberleben untersucht haben und nicht das tumorspezifische Überleben, kann eine Ursache sein, dass Patienten in höherem Lebensalter per se häufiger versterben, als in jüngerem Alter. Hinzu kommt, dass mit steigendem Alter auch Komorbiditäten zunehmen, die zum einen das Leben limitieren und zum anderen nur weniger radikale Therapieoptionen ermöglichen. So kann zum

Beispiel aufgrund von Multimorbidität keine radikale Operation mehr durchgeführt werden und es steht nur eine palliative Strahlentherapie und in Einzelfällen Radiochemotherapie zur Option, die ein schlechteres Outcome mit sich bringen.

Ein primär chirurgischer Therapieansatz ergab sich in unserer Analyse als prognostisch vielversprechend. So hatte eine palliative Therapie in unseren Ergebnissen ein 3-fach, im Gesamtkollektiv sogar 4-fach höheres Sterberisiko. Für die adjuvante Therapie ergab sich ein immerhin noch 2,5-faches, im Gesamtkollektiv ein doppelt so hohes Sterberisiko gegenüber der primären Operation. Im Gießener Kollektiv konnte erstaunlicherweise kein signifikant prognostischer Unterschied zwischen einer palliativen und einer adjuvanten Therapie gezeigt werden. Im Gesamtkollektiv, mit einer größeren Fallzahl, konnte dieses Ergebnis widerlegt werden und es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Therapieoptionen. Eine gute Prognose für einen primär chirurgischen Therapieansatz war zu erwarten, da es sich in den Fällen, die primär operiert wurden, um meist jüngere Patienten handelte, mit kleinen Tumorstadien, operativ gut zugänglichen Lokalisationen oder wenig aggressiv, nicht infiltrativ wachsenden Tumorentitäten. In der Literatur wird in Bezug auf die Therapie meist nur der positive Einfluss der adjuvanten Strahlentherapie auf das rezidivfreie Überleben hervorgehoben.^{2 8 19 30}

35 40 45 62

Der wichtigste unabhängige prognostische Faktor, der in der Literatur beschrieben wird, ist das Tumorstadium nach UICC oder AJCC^{7 35 42 25 40 45 46 52 57 61}. Auch in der vorliegenden Auswertung war ein niedriges UICC Stadium zum Diagnosezeitpunkt mit einer guten Prognose assoziiert. Nur die Arbeit von Schramm et al. konnte keinen signifikanten Einfluss des Tumorstadiums auf die Überlebenszeit zeigen, allerdings haben die Autoren auch nur eine spezielle Tumorlokalisation berücksichtigt, nämlich nasopharyngeale Tumoren der kleinen Speicheldrüsen, und auch eine sehr kleine Fallzahl untersucht (N=23).⁴⁷ Diese Erkenntnis ist nicht weiter verwunderlich, da es sich bei niedrigen Tumorstadien um kleine Tumoren handelt, die noch nicht infiltrativ gewachsen sind, nicht lymphogen metastasiert sind und bei denen auch noch keine Fernmetastasierung stattgefunden hat.

Hervorzuheben ist in der Literatur der positiv prognostische Einfluss von niedrigen T-Stadien^{2 19 25 27 30 35 41 42 46 61} und insbesondere eines negativen Lymphknotenstatus,¹⁹
^{25 35 41 42 43 46 57 62} der die Therapie und das Outcome maßgeblich beeinflusst. Diese beiden Faktoren gehen in das Tumorstadium nach UICC ein, daher wurden das T-, N- und M-Stadium nicht als Variablen in die Cox-Regressionsanalyse einbezogen.

Außerdem geben einige Autoren einen Überlebensvorteil für Patienten mit Tumoren niedrigen Malignitätsgrades, sogenannte low-grade Tumoren, an.^{2 7 8 25 27 30 35 43 46 47 62} Allerdings scheint das Grading nicht für alle Tumorentitäten wichtig zu sein. Ein Einfluss auf das Überleben kann offenbar nur bei bestimmten Histologien, wie das Mukoepidermoidkarzinom, das adenoid-zystische Karzinom und das Adenokarzinom, nachgewiesen werden.⁵⁰

Da im Gießener Kollektiv und im Gesamtkollektiv das Grading nur sehr lückenhaft dokumentiert wurde, konnte der Malignitätsgrad nicht in der Analyse berücksichtigt werden und der Schwerpunkt wurde auf andere prognostisch wichtige Faktoren gesetzt. Spiro et al.⁵² haben zwar für das Grading einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigen können, doch geben sie auch an, dass das Tumorstadium dem Malignitätsgrad in seiner prognostischen Bedeutung überwiegt.

Weitere prognostische Faktoren sind in der Literatur beschrieben. Am häufigsten betreffen diese Faktoren das Tumorwachstum. Ein Faktor ist die Facialislähmung^{2 19 25 35 40 41 62} zum Diagnosezeitpunkt, die mit perineuralem Tumorwachstum^{2 27 40 41 42 46} zusammenhängt. Auch Schmerzen werden als negativer Einflussfaktor genannt.^{41 42} Außerdem wurde die Tumorgroße^{8 30 51} und Hautinfiltration^{2 19 41 42}, lokales Wachstum^{25 30} und die extraglanduläre Ausbreitung im Allgemeinen⁸ als prognostisch ungünstig gesehen.

Prognostische Faktoren, die das Tumorwachstum betreffen, waren zwar in der HNO Datenbank Gießen vermerkt und konnten in den GTDS Daten ergänzt werden, waren allerdings in vielen Fällen nicht dokumentiert worden und für eine statistische Auswertung nicht ausreichend.

Tabelle 24: Ausgewählte Literatur zur Prognose maligner Speicheldrüsentumore

Autor (Jahr)	N	Medi- anes Alter [Jahre]	Medianes Follow-up [Monate]	5-/10- Jahres Überleben (%)	Lokalisation				Histologische Entität			
					Parotis	Submandibularis/ Sublingualis	Kleine Speichel- drüsen	Adenokarzinom	Azinuszellkarzi- nom	Adenoidzysti- sches Karzinom	Mukoepidermoi- des Karzinom	Plattenepithelkar- zinom
Spiro (1985)	1278	54			623 (48,7)	129 (10,1)	526 (41,2)	225 (17,6)	84 (6,7)	281 (22)	439 (34,4)	
Vander Poorten (1992)	168	63	37	46/39	168 (100)			42 (25)	29 (17)	19 (11)	24 (14)	12 (7)
Poulsen (1992)	209			71/65	209 (100)			43 (20,5)	8 (3,8)	21 (10)	33 (15,8)	45 (21,5)
Harbo (2002)	152	64		50	152 (100)			18 (12)	15 (10)	26 (17)	24 (16)	
Bhattacharyya (2005)	903	59,2	51,8	66,6/49,7	902 (100)			189 (20,9)	95 (10,5)	18 (2)	367 (40,6)	191 (21,2)
Bell (2005)	85	58,6	72		42 (49,4)	14 (16,5)	29 (34)	10 (12)	6 (8)	15 (18)	40 (47)	7 (8)
Koul (2007)	184	62	64	42/58	184 (100)			22 (11,9)	35 (19)	28 (15,2)	39 (21,1)	
Ali (2014)	301	62	43		266 (88,4)	35 (11,6)			37 (13)		94 (33)	

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein großes Kollektiv von malignen epithelialen Speicheldrüsentumoren erfasst und hinsichtlich prognostischer Faktoren ausgewertet. Ziel war es die Grundlage einer prospektiven Studie für eine vereinfachte, sinnvolle Diagnostik und eine individualisierte Therapie zu schaffen.

Es wurde eine unizentrische Analyse (N=325) auf Grundlage von GTDS Daten maligner epithelialer Speicheldrüsentumoren der HNO Klinik der Uniklinik Gießen von 1972 bis 2014 durchgeführt sowie eine multizentrische Betrachtung zu Parotiskarzinomen (N=752) aus den HNO Kliniken der Unikliniken Gießen, Jena, Ulm, Bonn und Köln von 1953 bis 2015. Es wurde den Fragestellungen nachgegangen, welche Histologien nach den WHO Klassifikationen von 2005 und 1991 vergeben wurden, ob Unterschiede in der Therapieentscheidung erkennbar waren und ob die gewählten Therapieverfahren mit dem Gesamtüberleben korrelierten. Es wurde die Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode und eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

In unseren Ergebnissen traten maligne Speicheldrüsentumoren häufiger in höherem Alter (>61 Jahre), bei Männern und in niedrigen UICC Stadien (I/II) auf. Die häufigste Lokalisation war die Parotis. Unizentrisch kam vorwiegend das PEC vor, besonders in den kleinen Speicheldrüsen, multizentrisch am häufigsten das ANOS. Nur 37% (WHO 2005) bzw. 56% (WHO 1991) der Entitäten wurden mehr als einmal diagnostiziert. Therapie der Wahl mit der signifikant besten Prognose war die radikale primäre Operation. Multizentrisch ergab sich für die adjuvante Therapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zur palliativen Therapie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein hohes Erkrankungsalter, das männliche Geschlecht, Tumore der kleinen Speicheldrüsen, die Histologie PEC, ein hohes UICC Stadium und keine operative Therapie negativ prognostische Faktoren sind. Die primäre radikale Operation in niedrigem Tumorstadium korreliert mit einem verbesserten Gesamtüberleben, daher ist die Früherkennung von enormer Wichtigkeit. Die gültige WHO-Klassifikation verkompliziert die Diagnostik und hat keine Konsequenz für die Wahl des Therapieverfahrens und das Gesamtüberleben. Eine Reduktion auf nur 6 Entitäten erscheint daher sinnvoll. Insgesamt ist eine flächendeckende, deutschlandweit einheitliche Dokumentation notwendig, um große Kollektive bei seltenen Tumorerkrankungen statistisch auswerten und prospektive Studien durchführen zu können.

7 Summary

The thesis on hand deals with a large number of cases of malignant epithelial salivary gland tumors which have been analyzed concerning prognostic factors. Our aim was to create the foundation of a prospective study in order to simplify useful diagnosis and to lay the foundations of individualized therapy.

In a unicentric study we analysed GTDS data of malignant epithelial salivary gland tumors (N=325) which were treated in the Department of Otolaryngology of Gießen University Hospital from 1972 till 2014. Furthermore we analysed malignant tumors of the parotid gland (N=752) in a multicentric study which were treated in the Departments of Otolaryngology of the University Hospitals of Gießen, Jena, Ulm, Bonn and Cologne from 1953 till 2015. The questions at issue were the following: Firstly, which tumor entities were diagnosed based on WHO classifications of 2005 and 1991, secondly, if there were differences in chosen therapies and thirdly, if there was a correlation between therapy and overall survival. We analysed survival time rates corresponding to Kaplan-Meier method and Cox Regression Analysis.

Our results give proof of malignant salivary gland tumors occurring in old age (>61 years), in males and in low UICC stages (I/II) more frequently. The most frequent tumor localization was the parotid gland. PEC was the most frequent diagnosis in our unicentric study, especially located in the small salivary glands, the ANOS turned out to be the most frequent subtype in the multicentric analysis. Only 37% (WHO 2005) and 56% (WHO 1991) of the entities were diagnosed more than once. The best prognosis was achieved by radical primary surgery for treatment. The adjuvant therapy had a significantly higher survival rate than palliative treatment in the multicentric analysis.

In summary, negative prognostic factors include old age at onset, male gender, tumors of the small salivary glands, PEC, an advanced UICC stage and no surgical therapy. Primary radical surgery at a low UICC stage correlates with better overall survival, consequently early diagnosis is of particular importance. The current WHO classification over-complicates diagnosis and has no consequence for the choice of therapy and overall survival. It seems useful to classify no more than six entities. It is necessary to have a standardized documentation throughout Germany, which would allow to evaluate large collectives of rare tumor entities statistically, and to conduct prospective studies.

Abkürzungsverzeichnis

10JOS	10-Jahres-Overall Survival
2JOS	2 Jahres Overall Survival
5FU	5-Fluoruracil
Abb.	Abbildung
ACC	Adenoid-zystisches Karzinom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOS	Adenokarzinom not otherwise specified
AzCA	Azinuszellkarzinom
B	Hazard
CT	Computer Tomographie
cTNM	klinische Tumorklassifikation
CUP	Cancer of unknown primary
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
Exp(B)	Exponent B bzw. Hazard Ratio
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie
Gl.	Glandula
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
Gy	Grey
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
IMRT	Intensity modulated radiotherapy
IR	Inzidenzrate
KI	Konfidenzintervall
LET	Linearer Energietransfer
M	Männlich
M.	Musculus
MEC	Mukoepidermoidkarzinom
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
N	Anzahl
N.	Nervus

NCDB	National Cancer Database
ND	Neckdissection
NED	No evidence of Disease
NOS	Not otherwise specified
PEC	Plattenepithelkarzinom
pTNM	pathologische TNM Klassifikation
R0	Resektion des Tumors im Gesunden
SND	Selektive Neckdissection
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	Vena
W	Weiblich
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Darstellung demographischer Parameter bei malignen epithelialen Speicheldrüsentumoren (N=325).....	20
Abbildung 2:	Diagnosestellung histologischer Entitäten anhand der WHO-Klassifikation maligner Speicheldrüsentumore.	23
Abbildung 3:	Deskriptive Statistik der histologischen Subtypen in verschiedenen Tumorlokalisationen	25
Abbildung 4:	TNM Stadien und Therapie der häufigsten histologischen Subtypen (N=325)	27
Abbildung 5:	Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung demographischer Parameter beim Speicheldrüsenkarzinom (N=325).....	32
Abbildung 6:	Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.....	33
Abbildung 7:	Deskriptive Statistik bei Parotiskarzinomen im Gesamtkollektiv (N=752).....	51
Abbildung 8:	TNM Stadien und Therapie der häufigsten histologischen Subtypen (N=752)	53
Abbildung 9:	Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung demographischer Parameter beim Parotiskarzinom.	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Inzidenz und Mortalität maligner Speicheldrüsentumoren (ICD-10 C07 und C08) aus dem Hessischen Krebsregister in den Jahren 2010 bis 2012	1
Tabelle 2:	Inzidenz und Mortalität maligner Speicheldrüsentumoren (ICD-10 C07 und C08) in Deutschland aus dem Zentrum von Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts in den Jahren 2010 bis 2012	3
Tabelle 3:	Merkmale maligner Speicheldrüsentumore, unizentrisch, N=325, 1972-2014	18
Tabelle 4:	Häufigkeiten histologischer Entitäten nach der WHO Klassifikation 1991 und Ätere bzw. 2005	21
Tabelle 5:	Die fünf häufigen histologischen Subtypen und patientenbezogene Merkmale (Angaben jeweils in Prozent)	26
Tabelle 6:	Therapieverfahren in Abhängigkeit von Tumorstadium und Subtyp....	29
Tabelle 7:	Überleben unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren	31
Tabelle 8:	5-Jahres-Überleben nach Therapieverfahren unter Berücksichtigung von Lokalisation und UICC Stadium unizentrisch ...	34
Tabelle 9:	p-Werte aus dem Fisher-Exakt Test bzw. Chi ² -Test der untersuchten Variablen unizentrisch	36
Tabelle 10:	Univariate Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit unizentrisch (*Referenzgröße der Cox Regression) ...	38
Tabelle 11:	Univariate Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit unizentrisch (*Referenzgröße der Cox Regression) ...	40
Tabelle 12:	Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss der Tumorlokalisierung auf die Überlebenszeit unizentrisch (*Referenzgröße der Cox Regression, Tod(N=208) Zensiert (N=110))	43
Tabelle 13:	Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss der Tumorhistologie auf die Überlebenszeit unizentrisch	43
Tabelle 14:	Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss des UICC Stadiums auf die Überlebenszeit unizentrisch (*Referenzgröße der Cox Regression, Tod(N=187) Zensiert (N=83))	45
Tabelle 15:	Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss der Therapie auf die Überlebenszeit im Gießener Kollektiv	46
Tabelle 16:	Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome	47

Tabelle 17:	Merkmale maligner Speicheldrüsentumore, multizentrisch, N=752, 1953-2015	49
Tabelle 18:	p-Werte aus dem Fisher-Exakt Test bzw. Chi ² -Test der untersuchten Variablen für Parotis Tumoren multizentrisch	57
Tabelle 19:	Univariate Regressionsanalyse - Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit bei Parotis Karzinomen multizentrisch	59
Tabelle 20:	Univariate Regressionsanalyse - Einfluss der Tumorphistologie auf die Überlebenszeit bei Parotis Karzinomen multizentrisch.....	60
Tabelle 21:	Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss der Tumorphistologie auf die Überlebenszeit bei Parotis Karzinomen multizentrisch.....	62
Tabelle 22:	Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss des UICC Stadiums auf die Überlebenszeit bei Parotis Karzinomen multizentrisch.....	64
Tabelle 23:	Multivariate Regressionsanalyse - Einfluss der Therapie auf die Überlebenszeit bei Parotis Karzinomen multizentrisch	64
Tabelle 24:	Ausgewählte Literatur zur Prognose maligner Speicheldrüsentumore.....	86

Literaturverzeichnis

1. Al-Mamgani A, Van Rooij P, Sewnaik A, Tans L, Hardillo JAU. Adenoid cystic carcinoma of parotid gland treated with surgery and radiotherapy: Long-term outcomes, QoL assessment and review of the literature. In: Oral Oncology. Bd. 48. Elsevier Ltd; 2012. S. 278–283. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.10.014
2. Ali S, Palmer FL, Yu C, Dilenzo M, Shah JP, Kattan MW, Patel SG, Ganly I. Postoperative nomograms predictive of survival after surgical management of malignant tumors of the major salivary glands. In: Annals of surgical oncology. Bd. 21. 2014. S. 637–42. doi:10.1245/s10434-013-3321-y
3. Altmann VU, Katz F. Das Gießener Tumordokumentationssystem GTDS. In: Spiegel der Forschung 19.Jg./Nr.1. 2002. S. 4–11.
4. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Shah JP, Strong SEW, Spiro RH. The Indications for Elective Treatment of the Neck in Cancer of the Major Salivary Glands. In: Cancer. 1992.
5. Aro K, Leivo I, Mäkitie A a. Management and outcome of patients with mucoepidermoid carcinoma of major salivary gland origin: a single institution's 30-year experience. In: The Laryngoscope. Bd. 118. 2008. S. 258–62. doi:10.1097/MLG.0b013e31815a6b0b
6. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Head and Neck Tumours IARC WHO Classification Head and Neck Tumours. In: WHO Classification. 2005.
7. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE. Management and Outcome of Patients With Malignant Salivary Gland Tumors. In: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. Bd. 63. 2005 [zugegriffen 2014 Okt 13]. S. 917–928. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239105003265>. doi:10.1016/j.joms.2005.03.006
8. Bhattacharyya N, Fried MP. Determinants of survival in parotid gland carcinoma: a population-based study. In: American Journal of Otolaryngology. Bd. 26. 2005 [zugegriffen 2014 Okt 13]. S. 39–44. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196070904001164>. doi:10.1016/j.amjoto.2004.06.017
9. Biron VL, Lentsch EJ, Gerry DR, Bewley AF. Factors influencing survival in acinic cell carcinoma: A retrospective survival analysis of 2061 patients. In: Head & neck. 2014 März 12. S. 1–8. doi:10.1002/hed.23686
10. Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, Homøe P, Sørensen CH, Andersen E, Bundgaard T, u. a. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: A national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). In: Oral Oncology. Bd. 47. 2011. S. 677–682. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.04.020
11. Bootz F, Howaldt H-P. S3 Leitlinie WHO Klassifikation(Seifert u. Sobin). 1991. S. 1–8.
12. Boukheris, Houde, Rochelle E. Curtis, Charles E. Land GMD. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the World Health Organization (WHO) Classification, 1992–2006: a population-based study in the United States. In: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 November; 18(11): 2899–2906. doi. Bd. 100. 2009. S. 130–134. doi:10.1016/j.pestbp.2011.02.012. Investigations
13. Bull PD. Salivary gland neoplasia in childhood. In: International Journal of Pediatric

- Otorhinolaryngology. Bd. 49. 1999. S. 235–238. doi:10.1016/S0165-5876(99)00167-6
14. Cerda T, Shan X, Vignot S, Marcy P, Baujat B, Baglin A, Mohamed A, Testelin S, Reyt E, Janot F, u. a. A rationale for chemoradiation (vs radiotherapy) in salivary gland cancers ? On behalf of the REFCOR (French rare head and neck cancer network). In: Critical Reviews in Oncology / Hematology. Bd. 91. Elsevier Ireland Ltd; 2014. S. 142–158. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.02.002
15. Cianchetti M, Sandow PS, Scarborough LD, Morris CG, Kirwan J, Werning JW, Mendenhall WM. Radiation Therapy for Minor Salivary Gland Carcinoma. In: The Laryngoscope. 2009. S. 1334–1338. doi:10.1002/lary.20501
16. Da Cruz Perez DE, Pires FR, Alves FA, Almeida OP, Kowalski LP. Salivary gland tumors in children and adolescents: A clinicopathologic and immunohistochemical study of fifty-three cases. In: International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. Bd. 68. 2004. S. 895–902. doi:10.1016/j.ijporl.2004.02.004
17. Douglas JG, Koh W, Austin-seymour M, Laramore GE, Organi- E. Treatment of Salivary Gland Neoplasms With Fast Neutron Radiotherapy. In: Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Bd. 129. 2003. S. 944–948.
18. Dreyfuss AI, Clark JR, Fallon BG, Posner MR, Norris CM, Miller D. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin combination chemotherapy for advanced carcinomas of salivary gland origin. In: Cancer. Bd. 60. 1987. S. 2869–72.
19. Eijkenboom WMH, Marres HAM. Salivary Gland Carcinoma: Independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases and overall survival: results of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. In: Head & Neck. 2004. S. 681–693. doi:10.1002/hed.10400
20. Erhaard CHHJT, Ubsen HEL, Aanders MK, Eslinga REETJHO, Ans HHA, Ead H, Ncology NECKO, Roup COG. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. In: Head & neck. Bd. 61. 2005. S. 103–111. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.03.018
21. Fiorella R, Di Nicola V, Fiorella ML, Coppola DA, Spinelli F, Madami L, Luperto P. Major salivary gland diseases . Multicentre study. In: ACTA OTORHINOLARYNGOL ITAL 25, 182-190. 2005. S. 182–190.
22. Foote FW, Frazell EL. Tumors of the major salivary glands in Children. In: Cancer. Bd. 6. 1953. S. 1065–1133.
23. Gallegos F. Risk of nodal metastases from malignant salivary gland tumors related to tumor size and grade of malignancy. In: Eur Arch Otorhinolaryngol. 1995. S. 139–142.
24. Garden a S, El-Naggar a K, Morrison WH, Callender DL, Ang KK, Peters LJ. Abstract: Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. In: International journal of radiation oncology, biology, physics. Bd. 37. 1997. S. 79–85. doi:10.1016/S0360-3016(96)00464-6
25. Harbo G, Bundgaard ÅT, Pedersen ÅD, Søgaaard H, Overgaard J. Prognostic indicators for malignant tumours of the parotid gland. In: Clin. Otolaryngol. 27, 512–516. 2002. S. 512–516.
26. Hickman RE, Cawson R a, Duffy SW. The prognosis of specific types of salivary gland tumors. In: Cancer. Bd. 54. 1984. S. 1620–4. doi:10.1002/1097-0142(19841015)54:8<1620::AID-CNCR2820540824>3.0.CO;2-I
27. Hocwald E, Korkmaz H, Yoo GH, Adsay V, Shibuya TY, Abrams J, Jacobs JR. Prognostic Factors in Major Salivary Gland Cancer. In: The Laryngoscope. Bd. 111. 2001. S. 1434–1439.

28. Kessler A, Handler SD. Salivary gland neoplasms in children: a 10-year survey at The Children's Hospital of Philadelphia. In: *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Bd. 29. 1994. S. 195–202. doi:10.1016/0165-5876(94)90166-X
29. Kornek G. Aktuelle Therapieoptionen bei fortgeschrittenen HNO-Tumoren. Bremen; 2007.
30. Koul R, Dubey A, Butler J, Cooke AL, Abdoh A, Nason R. Prognostic factors depicting disease-specific survival in parotid-gland tumors. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Bd. 68. 2007 [zugegriffen 2014 Okt 13]. S. 714–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398019>. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.009
31. Lang S. Speichel drüsenkarzinome Salivary gland carcinomas. Part II. Diagnosis and therapy. In: *HNO*. Bd. 10. 2005. S. 905–913. doi:10.1007/s00106-005-1294-2
32. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, Duncan W, Richter MP, Saroja KR, Maor MH, Davis LW. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: Final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. In: *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Bd. 27. 1993. S. 235–240. doi:10.1016/0360-3016(93)90233-L
33. Lewis JE. Acinic Cell Carcinoma: In: *Pathology Case Reviews*. Bd. 9. 2004. S. 231–235. doi:10.1097/01.pcr.0000143722.69144.af
34. Lim CY, Lee YS, Kim K, Lee SJ, Koo SB, Shin AH, Choi CE. Conservative parotidectomy for the treatment of parotid cancers. In: *Oral Oncology*. 2005. S. 1021–1027. doi:10.1016/j.oraloncology.2005.06.004
35. Lima RA, Tavares MR, Dias FL, Kligerman J, Nascimento MF, Barbosa MM, Cernea CR, Soares JR, Santos IC, Salviano S, u. a. Clinical Prognostic Factors in Malignant Parotid Gland Tumors. In: *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2005) 133, 702–708 ORIGINAL. 2005. S. 702–708. doi:10.1016/j.otohns.2005.08.001
36. Liu S, Ow A, Ruan M, Yang W, Zhang C, Wang L, Zhang C. Prognostic factors in primary salivary gland mucoepidermoid carcinoma: an analysis of 376 cases in an Eastern Chinese population. In: *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Bd. 43. 2014. S. 667–673. doi:10.1016/j.ijom.2014.01.008
37. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Radiotherapy Alone or Combined with Surgery for Salivary Gland Carcinoma. In: *Cancer*. 2003. S. 2544–2550. doi:10.1002/cncr.21083
38. North CA, Lee DJ, Piantadosi S, Zahurak M, Johns ME. Abstract: Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. In: *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Bd. 18. 1990. S. 1319–1326. doi:10.1016/0360-3016(90)90304-3
39. Pederson AW, Haraf DJ, Blair EA, Stenson KM, Witt M, Vokes EE, Salama JK. Chemoreirradiation for recurrent salivary gland malignancies. In: *Radiotherapy and Oncology*. Bd. 95. Elsevier Ireland Ltd; 2010. S. 308–311. doi:10.1016/j.radonc.2010.03.006
40. Pohar S, Gay H, Rosenbaum P, Klish D, Bogart J, Sagerman R, Hsu J, Kellman R. Malignant parotid tumors: presentation, clinical/pathologic prognostic factors, and treatment outcomes. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Bd. 61. 2005 [zugegriffen 2014 Okt 13]. S. 112–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629601>. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.04.052
41. Vander Poorten VLM, Hart A a M, Van der Laan BF a M, Baatenburg de Jong RJ, Manni JJ, Marres H a M, Meeuwis C a., Lubsen H, Terhaard CHJ, Balm AJM. Prognostic index for patients with parotid carcinoma: External validation using the

- nationwide 1985-1994 Dutch head and neck oncology cooperative group database. In: Cancer. Bd. 97. 2003. S. 1453–1463. doi:10.1002/cncr.11254
42. Poorten VLM Vander, Tan IB, Ph D, Loftus-coll BM, Keus RB, Leeuwen FE Van, Hart AAM, Sc M. The Development of a Prognostic Score for Patients with Parotid Carcinoma. In: Cancer. 1999.
43. Poulsen MG. Prognostic Variables in Malignant Epithelial Tumors of the Parotid. In: Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1992.
44. Preuss SF. Zur Diagnostik und Behandlung von Parotistumoren. In: HNO. Bd. 11. 2006. S. 868–874. doi:10.1007/s00106-006-1394-7
45. Renehan a G, Gleave EN, Slevin NJ, McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. In: British journal of cancer. Bd. 80. 1999. S. 1296–1300. doi:10.1038/sj.bjc.6990501
46. Renehan A, Gleave EN, Hancock BD, Smith P, McGurk M. Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre. In: The British journal of surgery. Bd. 83. 1996. S. 1750–4.
47. Schramm VL, Imola MJ. Management of Nasopharyngeal Salivary Gland Malignancy. In: The Laryngoscope. 2001. S. 1533–1544.
48. Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization's Histological Classification of Salivary Gland Tumors: A commentary on the second edition. In: Cancer. Bd. 70. 1992. S. 379–385. doi:10.1002/1097-0142(19920715)70:2<379::AID-CNCR2820700202>3.0.CO;2-C
49. Sood S, MCGURK M, Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. In: The Journal of Laryngology & Oncology. Bd. 130. 2016. S. 142–149. doi:10.1017/S0022215116000566
50. Speight P, Barrett A. Salivary gland tumours. In: Oral Diseases. Bd. 8. 2002. S. 229–240. doi:10.1034/j.1601-0825.2002.02870.x
51. Speight PM, William Barrett a. Diagnostic difficulties in lesions of the minor salivary glands. In: Diagnostic Histopathology. Bd. 15. Elsevier Ltd.; 2009 [zugegriffen 2014 Okt 13]. S. 311–317. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756231709000620>. doi:10.1016/j.mpdhp.2009.03.001
52. Spiro RH. The management of salivary neoplasms: an overview. In: Auris Nasus Larynx. 1985.
53. Spiro RH, York N. Adenocarcinoma of Salivary Origin. In: The American Journal of Surgery. Bd. 144. 1982. S. 423–431.
54. Strutz J. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Strutz J, Herausgeber. Stuttgart: Thieme; 2010.
55. Surakanti SG, Agulnik M. Salivary Gland Malignancies: The Role for Chemotherapy and Molecular Targeted Agents. In: Seminars in Oncology. Bd. 35. 2008. S. 309–319. doi:10.1053/j.seminoncol.2008.03.009
56. Theissing J. HNO-Operationslehre. Stuttgart; 2006.
57. Therkildsen M, Christensen M, Andersen L, Schiødt T, Hansen H. Salivary Gland Carcinomas- Prognostic Factors. In: ACTA Oncologica. Bd. 37. 1998. S. 701–13. doi:10.1097/00001622-198910000-00017
58. Tullio A, Marchetti C. Treatment of Carcinoma of the Parotid Gland : The Results of a Multicenter Study. In: J Oral Maxillofac Surg. 2001. S. 263–270. doi:10.1053/joms.2001.20986

59. Wahlberg P, Anderson H, Biörklund A, Möller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands--a study of survival in 2465 patients. In: Oral oncology. Bd. 38. 2002. S. 706–13. doi:10.1016/S1368-8375(02)00007-6
60. Werner JA. Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen. In: HNO. Bd. 3. 2002. S. 253–263.
61. Yu GY, Ma DQ. Carcinoma of the salivary gland: a clinicopathologic study of 405 cases. In: Seminars in surgical oncology. Bd. 3. 1987. S. 240. doi:10.1002/ssu.2980030405
62. Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, Stauffer E, Greiner R, Häusler R. Carcinoma of the parotid gland. In: The American Journal of Surgery. Bd. 186. 2003 [zugegriffen 2014 Okt 7]. S. 57–62. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961003001053>. doi:10.1016/S0002-9610(03)00105-3
63. Zhan, Kevin Y. MD, 1 Andrew T. Huang, MD, 1 Sobia F. Khaja, MD, 1 Diana Bell, MD, 2 Terry A. Day M. Predictors of survival in parotid adenocarcinoma not otherwise specified: A National Cancer Database study of 3155 patients. In: Head and Neck. Bd. 36. 2016. S. 1212. doi:10.1002/HED

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Claus Wittekindt, der mir während der gesamten Zeit mit freundlicher Unterstützung und konstruktiver Kritik bei der Durchführung der Arbeit eine verlässliche Hilfe war. Danken möchte ich auch Prof. Dr. Jens Peter Klußmann (Direktor der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsklinik Gießen), der die Durchführung der Arbeit ermöglicht hat.

Ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius (Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Jena), Prof. Dr. Dirk Beutner und Dr. Moritz Meyer (Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsklinik Köln), PD Dr. Andreas Schroeck (Klinik für HNO Heilkunde der Universitätsklinik Bonn) und Dr. Johannes Veit (Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Ulm) für die Kooperation und die Überlassung von GTDS Daten für die multizentrische Datenanalyse.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. Udo Altmann (Leiter Koordination klinischer Krebsregister des Uniklinikums Gießen), der mir den Datenauszug aus dem GTDS und aus Krebsregisterdatenbanken zur Verfügung stellte und mir eine ausführliche Einführung in die Tumordokumentation mit GTDS und die Tumorklassifikation nach dem TNM-System gab.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. Jörn Pons-Kühnemann (Leiter Medizinische Statistik Universität Gießen) und bei Christine Scheibelhut (Medizinische Statistik Universität Gießen), die mich bei der Durchführung der statistischen Auswertung, insbesondere der Wahl der statistischen Testverfahren, unterstützten.

Danken möchte ich auch Dr. Andrea Sackmann und Dr. Ernst-Alfred Burkhardt (Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen), die mir epidemiologische Daten zu malignen Speicheldrüsentumoren aus dem hessischen Krebsregister zur Verfügung stellten.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Freund Michael für das Lektorat und, dass sie mich während der Durchführung der Arbeit persönlich unterstützt und motiviert haben.

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder, auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift